2020年10月10日発行（毎月1回10日発行）第635号

https://medical.nikkeibp.co.jp

日経メディカル

10
OCTOBER
2020

スペシャルリポート

「コロナ肺炎が急変して挿管」は回避できる

リポート

新糖尿病薬イメグリミンに期待集まる

医療・介護経営

転職をほのめかし要求を繰り出す職員に困惑

特集

「死にたい」患者に向き合う医療

DSAの遮断力

ピタッと貼って、さらなる一歩を

DSA：Dopamine-Serotonin Antagonist

抗精神病剤

薬価基準収載

劇薬・処方箋医薬品（注意ー医師等の処方箋により使用すること）

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 昏睡状態の患者［昏睡状態が悪化するおそれがある。］

2.2 バルビツール酸誘導体等の中枢神経抑制剤の強い影響下にある患者［中枢神経抑制作用が増強される。］

2.3 アドレナリンを投与中の患者（アドレナリンをアナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く）［10.1参照］

2.4 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール、ミコナゾール（経口剤、口腔用剤、注射剤）、フルコナゾール、ホスフルコナゾール）、HIVプロテアーゼ阻害剤（リトナビル、ロピナビル・リトナビル配合剤、ネルフィナビル、ダルナビル、アタザナビル、ホスアンプレナビル）、コビシスタットを含む製剤を投与中の患者［10.1参照］

2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

4. 効能又は効果

統合失調症

6. 用法及び用量

通常、成人にはブロナンセリンとして40mgを1日1回貼付するが、患者の状態に応じて最大80mgを1日1回貼付することもできる。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日量は80mgを超えないこと。本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24時間ごとに貼り替える。

7. 用法及び用量に関連する注意

ブロナンセリン経口剤から本剤へ切り替える場合には、次の投与予定時刻に切り替え可能であるが、患者の状態を十分観察すること。切り替えに際しては、「臨床成績」の項を参考に用量を選択すること［17.1.2参照］。本剤からブロナンセリン経口剤へ切り替える場合には、ブロナンセリン経口剤の用法・用量に従って、1回4mg、1日2回食後経口投与より開始し、徐々に増量すること。なお、ブロナンセリン経口剤と本剤を同時期に投与することにより過量投与にならないよう注意すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 1日貼付量を遵守し、本剤の貼付量は必要最小限となるよう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。　8.2 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤使用中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。　8.3 興奮、誇大性、敵意等の陽性症状を悪化させる可能性があるので観察を十分に行い、悪化がみられた場合には他の治療法に切り替えるなど適切な処置を行うこと。　8.4 本剤の使用により、高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがあるので、本剤の使用に際しては、あらかじめこれらの副作用が発現する場合があることを、患者及びその家族に十分に説明し、口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状があらわれた場合には、直ちに使用を中断し、医師の診察を受けるよう、指導すること。特に糖尿病又はその既往歴あるいはその危険因子を有する患者については、血糖値の測定等の観察を十分に行うこと。［9.1.5、11.1.9参照］　8.5 本剤の使用により皮膚症状が発現した場合には、適切な処置を行うか、本剤を休薬又は本剤の使用を中止すること。　8.6 光線過敏症が発現するおそれがあるので、衣服で覆う等、貼付部位への直射日光を避けること。また、本剤を剥がした後1～2週間は、貼付していた部位への直射日光を避けること。［15.2.3参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者　**9.1.1 心・血管系疾患、低血圧、又はそれらの疑いのある患者**　一過性の血圧降下があらわれることがある。　**9.1.2 パーキンソン病又はレビー小体型認知症のある患者**　錐体外路症状が悪化するおそれがある。　**9.1.3 てんかん等の痙攣性疾患、又はこれらの既往歴のある患者**　痙攣閾値を低下させるおそれがある。　**9.1.4 自殺企図の既往及び自殺念慮を有する患者**　症状を悪化させるおそれがある。　**9.1.5 糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者**　血糖値が上昇することがある。［8.4、11.1.9参照］　**9.1.6 脱水・栄養不良状態等を伴う身体的疲弊のある患者**　悪性症候群（Syndrome malin）が起こりやすい。［11.1.1参照］　**9.1.7 不動状態、長期臥床、肥満、脱水状態等の患者**　肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されている。［11.1.7参照］　**9.3 肝機能障害患者**　血中濃度が上昇するおそれがある。　**9.5 妊婦**　妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。妊娠後期に抗精神病薬が投与されている場合、新生児に哺乳障害、傾眠、呼吸障害、振戦、筋緊張低下、易刺激性等の離脱症

状や錐体外路症状があらわれたとの報告がある。 **9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。 **9.7 小児等** 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 **9.8 高齢者** 患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。一般に生理機能が低下しており、錐体外路症状等の副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP3A4で代謝される。[16.4.3、16.7参照] **10.1 併用禁忌(併用しないこと)** アドレナリン(アナフィラキシーの救急治療に使用する場合を除く)(ボスミン)[2.3参照] CYP3A4を強く阻害する薬剤 アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール(イトリゾール)、ボリコナゾール(ブイフェンド)、ミコナゾール(経口剤、口腔用剤、注射剤)(フロリード、オラビ)、フルコナゾール(ジフルカン)、ホスフルコナゾール(プロジフ) HIVプロテアーゼ阻害剤 リトナビル(ノービア)、ロピナビル・リトナビル配合剤(カレトラ)、ネルフィナビル(ビラセプト)、ダルナビル(プリジスタ)、アタザナビル(レイアタッツ)、ホスアンプレナビル(レクシヴァ) コビシスタットを含む製剤(スタリビルド、ゲンボイヤ、プレジコビックス、シムツーザ)[2.4、16.7.2参照] **10.2 併用注意(併用に注意すること)** 中枢神経抑制剤 アルコール ドパミン作動薬 レボドパ製剤、ブロモクリプチン 等 降圧薬 CYP3A4阻害作用を有する薬剤 エリスロマイシン、クラリスロマイシン、シクロスポリン、ジルチアゼム 等[16.7.1参照] CYP3A4誘導作用を有する薬剤 フェニトイン、カルバマゼピン、バルビツール酸誘導体、リファンピシン 等

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止するなど適切な処置を行うこと。 **11.1 重大な副作用** **11.1.1 悪性症候群(Syndrome malin)**(頻度不明) 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、使用を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清CKの上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。なお、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡することがある。[9.1.6参照] **11.1.2 遅発性ジスキネジア**(頻度不明) 長期使用により、口周部等の不随意運動があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合は減量又は中止を考慮すること。なお、使用中止後も症状が持続することがある。 **11.1.3 麻痺性イレウス**(頻度不明) 腸管麻痺(食欲不振、悪心・嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状)を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[15.2.1参照] **11.1.4 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)**(頻度不明) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)があらわれることがある。このような場合には使用を中止し、水分摂取の制限等適切な処置を行うこと。 **11.1.5 横紋筋融解症**(頻度不明) 筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。 **11.1.6 無顆粒球症、白血球減少**(いずれも頻度不明) **11.1.7 肺塞栓症、深部静脈血栓症**(いずれも頻度不明) 肺塞栓症、静脈血栓症等の血栓塞栓症が報告されているので、観察を十分に行い、息切れ、胸痛、四肢の疼痛、浮腫等が認められた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。[9.1.7参照] **11.1.8 肝機能障害**(頻度不明) AST、ALT、γ-GTP、ALP、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。 **11.1.9 高血糖**(0.1%)、**糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡**(いずれも頻度不明) 高血糖や糖尿病の悪化があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡に至ることがある。口渇、多飲、多尿、頻尿等の症状の発現に注意するとともに、血糖値の測定を行うなど十分な観察を行い、異常が認められた場合には、使用を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。[8.4、9.1.5参照] **11.2 その他の副作用** 主な副作用として、パーキンソン症候群(振戦、筋強剛、流涎過多、寡動、運動緩慢、歩行障害、仮面様顔貌等)、アカシジア(静坐不能)、プロラクチン上昇、統合失調症の悪化、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、体重増加が認められている。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

●その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(文献請求先及びお問い合わせ先)

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

2020.10作成

日経メディカル
2020年10月号
vol.49 no.10（通巻635）

ISSN0385-1699

発行人　原田衛
編集長　田島健

日経BP
〒105-8308
東京都港区虎ノ門4-3-12

CONTENTS

2020 vol.49 no.10

■本誌購読のお申し込み、宛先・電話番号の変更、本誌掲載記事内容のお問い合わせは、こちらの問い合わせフォームから
https://nkbp.jp/bpsqa
日経BP読者サービスセンター
〒134-8729 日本郵便株式会社葛西郵便局私書箱20号
電話 0120-255-255
〔平日9：00 ～17：00〕

■DM代行サービスのご案内　当社では、広告主の依頼により、ダイレクトメール（DM）で広告情報をお届けすることがあります。これらのDMは、当社の個人情報保護方針に則り、読者の皆さまの個人情報を広告主には一切開示せず、当社管理のもとで発送いたします。DMによる広告情報が不要な場合は、読者サービスセンター（TEL0120-255-255、平日9時～17時）までご一報ください。

■今月の表紙
病苦のあまり「死にたい」と口にする相手に寄り添って傾聴し、濡れそぼった心と体にそっと傘を差し掛ける──。患者と真摯に向き合うそんなハートフルな医師を、包容力のある「象」で表現しました。ちなみに、このCGイラストは、ウクライナのアーティストの作品です。

STAFF

【編集】
副編集長●吉良伸一郎／
小板橋律子／加藤勇治／山崎大作／
江本哲朗
記者●宇津木菜緒／安藤亮／
中西亜美／今滿仁美
編集委員●三和護／横山勇生
シニアエディター●高志昌宏／
平田尚弘／関本克宏／内山郁子
【広告】
広告部長●伊藤忍
担当部長●水野稔／滝沢貴士
上田修一郎／佃邦昭／鷲澤久仁子／
山本洋右／笹川薫／布留川正裕／
宇野哲郎／細川謙／中嶋信矢／
藤田恵美／岡田慎太郎／佐藤泰一
プロデューサー●鹿島勉
【販売】
販売部長●福島正大
担当部長●浜井崇
市川善章
【デザイン・制作】
LaNTA

出題と解説：山口 哲生（新宿つるかめクリニック）

問 上の胸部X線写真で異常陰影を指摘せよ。 難易度：中

▶ 解答は、**日経メディカル Online**でご確認ください。
会員登録（無料）すれば、その場で解答や解説をご覧いただけます。

● 解答・解説ページへはこちらから
https://nkbp.jp/xray2010

● Google検索やYahoo!検索からもアクセスできます
日経メディカル 566706 検索

● スマートフォンからは
こちらのQRコードで

日経メディカル Onlineには、
胸部X線写真をモニター上で
部分的に拡大したり、
写真の濃淡を調節しながら
読影できる仕組みを搭載しています。
ぜひお試しください。

※ 新規に会員登録する方は、画面に表示された「会員登録」のボタンからお進みください。
完全無料！ たった**3分**で簡単登録！ メールアドレスをお手元にご用意ください。

BUSINESS EVENTS
TOKYO
東京のエネルギーがもたらす、新たなイノベーション。
INNOVATIVE
SUSTAINABLE
INSPIRED
RELIABLE

医師1000人に聞く

半数超が経験あり 対応の仕方は柔軟に

もし、受け持ちの患者から「死にたい」と言われてしまったら──。51ページからの特集では、多くの医師が直面するこの問題を取り上げる。

本誌調査でも患者から「死にたい」と直接言われた経験がある医師は、51%と半数を超えた。対応としては、「まずは傾聴し、次に発言の背景を探る」といった意見が多かったが、具体的な方法は様々。相手の反応に合わせる柔軟性も求められそうだ。

「死にたい」にどう答える？

「死にたい」と言われたら、私はこう対応する

- 共感的に対応しつつも、まずは「死んでほしくない」ことを伝える。本人がどうして死にたいと思っているのか傾聴し、寄り添う姿勢を見せることが大切だと思う。（20代診療所勤務医、精神科）
- 初めて会った人に「死にたい」と言われて、十分な対応ができる自信はない。その言葉を言われる前に、患者背景、性格、病状を十分に理解し、患者との関係を良好に築いておくことが大事になる。（40代病院勤務医、泌尿器科）
- 対人関係のパターン、信念、解釈のクセ、経済的状況、孤独といった患者本人の情報がまず必要。（50代病院勤務医、精神科）
- 私の場合、高齢の患者から「もう十分生きたから」という流れで「死にたい」と言われることがほとんど。楽しみを一緒に見つける努力をし、「寿命は神様がお決めになるので、大事に過ごしましょう」と励ますようにしている。（60代病院勤務医、一般内科）
- 「死にたい」は、実は「死にたいくらいつらくなっている」ことであると、換言・共有し、話を進めていく。（30代病院勤務医、精神科）
- 背景に介入すべきか、ライフレビューをすべきか、受け止めるだけにすべきか、患者によって色々な方法がある。（30代病院勤務医、脳神経内科）
- まずは自分の価値判断を加えないよう気をつけながら傾聴する。状況によっては、死ぬことを具体的に計画していないかどうかも尋ねつつ、解決を無理に急がないようにする。（50代病院勤務医、緩和ケア科）
- 希死念慮そのものは否定せずに、気持ちを承認する。そして、気持ちの背景の言語化を助ける。1人で抱え込まず、緩和ケアチーム、精神科医、家族などの協力者を増やして対応する。（30代診療所勤務医、消化器内科）

他の自由意見については、こちらからアクセスできます。
https://nkbp.jp/2GbEPdi

<調査概要> 日経メディカル Online医師会員を対象に2020年8月24日～30日、ウェブアンケートを実施。有効回答者数は5906人で、実臨床に携わる5705人を分析対象とした。対象者の内訳は、病院勤務医72.8%、診療所勤務医12.3%、開業医12.4%など。

日経メディカル
Online PICK UP
オンライン ピックアップ

今月の注目記事

REPORT

どうする? 今冬のインフルエンザ予防接種

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の流行が続く中、今冬はインフルエンザとCOVID-19の同時流行が懸念されています。そこで、日経メディカル Onlineの医師会員を対象にウェブでアンケートを実施。開業医を中心に、今冬のインフルエンザワクチンの需要増を見据えた予防接種時の対応と院内感染対策について聞きました。

今月のおすすめコラム

榊原陽子のクリニック覆面調査ルポ

ウィズコロナ時代に確認したい「電話のマナー」

電話応対への苦情が相次いだ、ある皮膚科クリニックでの覆面調査の結果を紹介します。ウィズコロナ時代は、電話で診療時間や診療内容の問い合わせを受ける機会が増えるため、マナーに注意が必要です。

谷口恭の「梅田のGPがどうしても伝えたいこと」

ベンゾジアゼピン依存症、最強の“治療”とは？

ボランティア医師としてタイのエイズホスピスに赴いたときに出会った「ドクター・ジェーン」に学んだことが、谷口氏の「ベンゾジアゼピン依存症の最強の治療」確立に役立っていると言います。

日経メディカル Online
医師アクセスランキング
2020年8月26日〜9月25日

1
REPORT（9/15）
どうする？ 今冬のインフルエンザ予防接種

2
リポート◎インスリン抵抗性と分泌不全の両方を改善する新薬（9/8）
新機序の糖尿病治療薬イメグリミンが登場間近

3
対談◎コロナ肺炎の実像に迫る【その2】（8/31）
「コロナ肺炎が急変して挿管」は回避できる

4
学会トピック◎岐阜市民病院の西垣和彦氏に聞く（9/3）
COVID-19、病態の本質は「尋常でない血栓症」

5
岸見一郎の「患者と共に歩む心構え」（9/8）
医師は患者をほめてはいけない

6
対談◎コロナ肺炎の実像に迫る【その1】（8/27）
コロナ肺炎の改善or悪化はCT像で予想できる

7
柴田靖の「頭痛外来 研修道場」（9/9）
肥満女性の連日性頭痛で必ず想起すべきは？（前編）

8
尾田済太郎の「CTの上手な使い方、教えます」（9/14）
CT検査での偶発所見にまつわる不都合

9
倉原優の「こちら呼吸器病棟」（9/4）
悩ましい！ COVID-19と鑑別不可能な疾患

10
Dr.Kの「医師のためのバリュー投資戦術」（9/11）
訴訟リスクに備えよ〜医賠責の限界を知る〜

日経メディカル Onlineへの会員登録（無料）はお済みですか？

日経メディカル Onlineは、医療・医薬関係者を対象とした無料の会員登録制サイトです。日常診療に役立つ臨床の話題や診療所経営に役立つニュースなど、様々な記事を毎日配信しています。医師会員として登録いただくことで、全てのコンテンツをご覧いただけますので、ぜひご登録ください。

https://medical.nikkeibp.co.jp

日経メディカル 検索

ここに掲載したオンライン記事には、こちらからアクセスできます。
https://nkbp.jp/202010-pu

日経メディカル Onlineに掲載した話題の記事を紹介します。

● 解説◎新型コロナウイルス感染症・診療の手引き・第3版

COVID-19臨床像拡充、中等症の治療修正

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部は9月4日、『COVID-19診療の手引き』の第3版を発表しました。7月17日に公表した第2.2版を改訂したもので、この間に積みあがった知見を反映させています。

● Lancet誌から

COVID-19患者のARDSは従来の患者と違うのか？

● Future Medicine誌から

COVID-19患者の悪化を予測するマーカー

● JAMA誌から

ステロイドは重篤COVID-19患者の死亡率を減少

● 裁判官が語る医療訴訟の実像

説明義務違反による賠償、裁判所はこう判断する

● NEJM誌から

Novavax社のCOVID-19ワクチンフェーズ1試験

●薬師寺泰匡の「だから救急はおもしろいんよ」

エアロゾルボックスは感染防御に逆効果!?

● 記者の眼

電子署名が電子処方箋の運用の妨げにならないか

● インタビュー◎コロナ診療体制の構築では各医師会のリーダーシップが問われる

かかりつけ医一丸でコロナ疑い患者の診療を

● 診療所マネジメント実践記

片付けのプロに頼んだ院内整頓、思わぬ効用が！

● NEWS◎HoloLensに遠く離れた患者を3次元で投映

順天堂大が3次元オンライン診療システムを開発

● Journal of Pediatrics誌から

無症候の小児でもCOVID-19の感染源になり得る

● 記者の眼

祖母の葬儀に参列しなかった本当の理由

● シリーズ◎新興感染症

英AZ社、新型コロナワクチンの英国での臨床試験を再開

● NEWS◎医療機関・利用者ともに無料で利用可能な「LINEドクター」を提供

LINE、11月からオンライン診療サービス開始

● NEWS◎厚労省、電話や情報通信機器を用いた診療の事務連絡を発出

オンライン初診、薬処方の要件守らない医療機関を指導へ

● JAMA誌から

中国のSARS-CoV-2不活化ワクチンの中間解析

SARS-CoV-2を対象に中国Sinopharm社が開発中の、全粒子不活化ワクチンの安全性と免疫原性を検討するフェーズ1試験とフェーズ2試験の中間解析が報告されました。好結果が得られており、フェーズ3試験へ進めることが検討されています。

—緊急広告特集—

がんばれ! ニッポンの医療

持続可能な社会のためにみんなで考えよう

Vol.9

政府の旅行支援事業「Go to トラベル」の一方で、複数の自治体が都道府県をまたぐ移動自粛を呼びかけた今年は、帰省ラッシュが起きないという異例の夏となりました。先が読めない「コロナとの戦い」の中、日本総合研究所の寺島実郎会長と、内閣府参与で日米がん撲滅サミット2020大会の原丈人会長は、国民全体の「安心・安全・健康」を実現する必要性を提唱。そのための社会の仕組みを構築していくべきだと主張しました。

(日本経済新聞 2020年8月31日掲載)

「安心・安全」考えるとき 社会の仕組みづくり急げ

創薬の競争力向上急務 法と制度のイノベーション推進

内閣府 参与／日米がん撲滅サミット2020大会 会長 **原 丈人氏**

「寿命を全うする直前まで国民が健康に暮らせる世界最初の独立国家になろう」という宣言を2013年に出しました。人生半ばで癌を患っても、失明しても回復できるように、世界各地でヘルスケア研究開発の事業化を主導するDHCTを組成。米ボストンの拠点は、1日6000人のPCR検査ができるシステムを3月に完成させました。米食品医薬品局(FDA)の緊急使用認可を取得して活躍中です。

西海岸の拠点は10月にPCRや抗体検査と異なる最新技術で感染症を正確に検査できる携帯装置を完成させます。唾液による診断が可能で、所要時間は20分弱程度。コロナの判別が毎日可能になり、経済・安全の両立を実現できます。様々な病気を自宅で検査し、インターネットを経由して結果を医師に送ることで遠隔診断の現実味が増すと同時に、全体の費用は大幅に下がり、診療報酬の引き上げと患者負担の軽減が同時にできるようになります。

我が国の創薬国際競争力を高めるための制度イノベーションも進めます。例えば、遺伝子治療で二重基準となっている法律と指針を統合し、副作用が少なく、あらゆる癌に効果が期待できるウイルス療法や、WT1免疫療法などを本承認とする実例を作るべきです。カルタヘナ法から医薬品開発を除外することで開発期間も開発費用も大幅に軽減できるので、先端治療を患者に安価で届けられるようになります。

コロナウイルス対策では高抗体価を持つ回復者血漿治療で死者を大幅に減らせます。ワクチン開発と違い制度改革さえすれば、今すぐにでも可能で確実な療法です。14年に実現した「条件・期限付早期承認制度」の適用を拡大し、新薬や治療法を次々と創出できるようにしなければなりません。毎年11月、日本政府と国連経済社会理事会の特別協議資格を持つ米国のアライアンス・フォーラム財団が技術と制度の新しい流れを発表するWAFSFを逃してはならないでしょう。

医療・防災力の向上へ 国民参加で産業基盤づくりを

日本総合研究所 会長 **寺島 実郎氏**

日本は今、コロナという新しい災禍に苦しんでいますが、医療・防災という広い視野で考えると、この四半世紀に2つの変化がありました。情報環境を一変させた携帯電話・スマホの普及と、確実に国民へ食べ物を届けられるコンビニの広がりです。ただ今後、コロナより致死率の高いウイルスが侵入してくる可能性があります。今はそうした幅広いリスクへの対応を問われている局面にあり、日本の医療・防災力を高めるために産業基盤をどうするか、という視点が求められています。

戦後日本が作り上げた工業生産力モデルは効率的に外貨を稼いで豊かな国になるという意味で一定の機能を果たしました。しかし、今後は工業生産力モデルを超えて、国民の安全、安心、安定、幸福をもたらすことをターゲットにした産業基盤を作ることが必要不可欠です。

日本総合研究所は4月、日本医師会のシンクタンクと連携して「医療崩壊を防止する緊急提言」をまとめました。マスクや防護服、人工呼吸器など医療現場を崩壊させないための資材・機器についてフィールドワークを行ったところ、工業生産力モデルの国際分業論に立った結果、競争力を失った産業を海外に依存するシステムができ上がり、そうした製品がほとんど国産化できていない実情が分かりました。パンデミック(世界的大流行)となれば各国は自国を優先します。国民の最低限の安心・安全を確保できる資材を国産化するシステムをしっかり設計するという方向感が重要です。

例えば各県で1つずつ、「道の駅」に備蓄、検査、医療など緊急避難的なモノを凝縮した防災拠点を置き、コンテナなどで機動性も持たせる構想など、産業力を結集して実現できれば、輸出産業となる可能性もあります。日本人は受け身意識が強いですが、参画意識を高めるためにも、クラウドファンディングの仕組みを活用するなど、できるだけ多くの参加主体をコーディネートしていきたいと思っています。

Vol.10

新型コロナウイルスとの闘いは続いています。「3密」回避などに関する意識は定着し始め、自治体と医療機関の連携も進んでいますが半面、差別や偏見、過剰な自粛の強要など新たな問題も発生しています。長期的な視野での人材育成など、依然として多くの課題も残されています。

(日本経済新聞 2020年9月15日掲載)

現場を守る意識持とう 官民で支援の環、構築

「オール北九州」で 医療関係者との連携強化

北九州市長 **北橋 健治氏**

北九州市では、新型コロナウイルスの感染状況が全国的に落ち着いていた5月末から感染の再拡大が始まりました。この全国どこでも起こり得る感染に対し、市では医療関係者と緊密な意見交換を進めました。また医師会との協働による新たなPCR検査センターの設置など、感染者の早期発見・早期治療を着実に実施し、感染拡大を抑え込んできました。

これもひとえに、医療関係者の皆様のご尽力をはじめ、市民・市内事業者の皆様のご理解・ご協力の賜物であると思っております。深く感謝申し上げます。

北九州市では、日々、最前線で対応いただいている医療関係者の皆様に、少しでも安心して業務に取り組んでいただけるように、市独自の特別給付金や宿泊費の助成などをしています。また患者受入れに対する給付、保育園が臨時休園する場合の代替保育の提供などの様々な支援策も実施しています。

さらに市民・企業・団体の皆様から寄付していただいたさまざまな支援物資を、応援の声とともに、市から医療機関に送り届けるなど、民間も含めた支援のネットワークも構築されてきました。

新型コロナの拡大防止のためには、私たちが思いやりの心で、今できることを着実に実践していかなければなりません。

北九州市では、「外出するときはマスクの着用」など感染予防のための5つの行動目標を掲げて、市民一丸となって取り組んでいます。

今も予断を許さない状況が続いています。しかし、これからも「オール北九州」体制で総力をあげて、命を守る最前線で日夜努力されている医療現場の皆様を支え、このウイルスとの戦いに全力を尽くしてまいります。

関係者への差別・偏見をなくそう! 戦略的な人材育成を

日本感染症学会 理事長／東邦大学 教授 **舘田 一博氏**

新型コロナウイルスには医師だけでなく、看護師や検査技師、事務方なども含めた医療関係者が大変な状況の中で対応してくれています。ところが、その関係者に対する差別や偏見が非常に大きくなっています。

第1波、第2波と経験する中で、みんなある程度、新型コロナに慣れてきていますが、その一方で差別、偏見は増幅した形で出てきています。これを何とか国民全体で対処していかなければいけないと思います。メディアにも「差別・偏見をなくそう」というメッセージをもっと伝えてほしいと思います。

専門医の育成も大きな課題です。感染症に関しては指定医療機関でも専門家がいないところがあるという現実があります。しかし「新型」と呼ばれるような感染症に対応するときには、訓練を受け、経験のある医療従事者がいれば、もっと効果的に対応できたかもしれません。今回の新型コロナの次に、また新しい病原体が出てくる可能性があります。それに備える意味でも専門の医療従事者を戦略的に育てていかなければならないと思います。

医療崩壊を起こさないためには、ヒトの問題に加え、ハコ、モノ、さらにおカネの問題にも対処する必要があります。感染者が積み重なっている中で、受け入れ施設(ハコ)を何とか増やそうとしていますが、やはり一度、感染者数を下降傾向にもっていかないと立ち行かなくなります。モノについては、医療従事者用マスクや一部の薬などは米国や中国からの輸入に頼っています。こうした産業を国内で育成する必要があるでしょう。

また新型コロナ患者を受け入れるほど医療機関が赤字になってしまうという問題が起きています。国も考えてくれているようですが、収入が減った分は財政的に支援してくれる制度が必要だと考えています。

私たちはニッポンの医療現場を応援します

日本通運／立飛ホールディングス／高砂熱学工業／産業タイムズ社／ヤマシンフィルタ／共同印刷／エア・ウォーター／大日本住友製薬／クラリス・ジャパン／興研／栄研化学／総合メディカルホールディングス／重松製作所／アイホン／アキレス／KAZENホールディングス／TKC／インターセントラル／アインホールディングス／帝人ファーマ／アライドテレシス／メディパルホールディングス／テルモ／アルフレッサ ホールディングス／ツムラ／あんしん財団／小津産業／日本調剤／第一生命保険／第一フロンティア生命保険／ネオファースト生命保険／竹虎ホールディングス／スリーエム ジャパン／ホギメディカル／シップヘルスケアホールディングス／セイコーホールディングス／白元アース／サンワード貿易／須賀工業／東和薬品／TSIホールディングス／三谷産業／日本コープ共済生活協同組合連合会／メディキット／朝日土地建物／日医リース／佐川印刷／コロプラスト／朝日インテック／コニカミノルタ／ワタキューセイモア／CSLベーリング／日本ベクトン・ディッキンソン／佐鳥グループ／日本製薬工業協会／リンタツ／伊藤忠テクノソリューションズ／三菱ケミカルホールディングス／朝日生命保険／日清医療食品／J-POWER(電源開発)／カネカ／竹中エンジニアリング／日本ペイントホールディングス／日本テクノロジーソリューション／エム・アール・ピー／日経BP／日本経済新聞社

掲載各社のご協力により、本広告企画の収益の一部を国立国際医療研究センター、Gaviワクチンアライアンス、CEPI(感染症流行対策イノベーション連合)に寄付させていただきます。
本特集では随時、応援企業を募集しています。 お問い合わせ先／cm-event1@nex.nikkei.co.jp

正答率 7.5%
(n=1804)

60歳男性。労作時息切れ、右胸痛

写真1 当院受診時の胸部単純X線写真

5年前に前医で右中皮腫が疑われ、右胸腔鏡下生検が行われたが悪性所見はなく、その後の画像所見にも大きな変化はなかった。2年前から労作時息切れ、軽度の右胸痛が出現。転居したために、このたび当院を受診した。発熱、咳嗽はない。喫煙歴は1日10本を5年間で、23年前から禁煙している。

来院時の胸部聴診では右呼吸音減弱あるもラ音は聴取しなかった。

検査所見は白血球数6700/μL、Hb 16.7g/dL、血小板数14.3万/L、CRP 0.9mg/dL、CEA 1.2ng/mL。AST、ALT、LD (LDH)は正常。

問1

可能性が高い疾患を2つ選べ。

1 肺癌
2 肺線維症
3 中皮腫
4 円形無気肺
5 肺炎

出題と解説　長谷川 瑞江、桂 秀樹（東京女子医科大学八千代医療センター）
酒井 文和（元埼玉医科大学国際医療センター）

問1の答え

1 肺癌、4 円形無気肺

本患者は30年ほど前に石綿吹き付け作業に従事していた。胸部単純X線写真（**写真2**）では、横隔膜に一致する弧状の石灰化や典型的な石灰化胸膜プラーク（➡）が見られる。胸膜プラークは壁側胸膜の斑状肥厚で、本邦では、ほぼ石綿曝露の存在を意味する。特に横隔膜胸膜のプラークは石綿曝露に特徴的な所見であり、通常、肋骨横隔膜角は保たれる。しかし、本症例では両側の肋骨横隔膜角が鈍化していることから、胸水または胸膜癒着の存在が示唆される。また、胸部単純X線写真では、下胸部胸壁沿いに石灰化と胸膜肥厚（▶）と思われる所見を認める。このように、石綿関連胸膜病変では胸膜プラーク、石綿胸膜炎、びまん性胸膜肥厚といった多彩な症状が見られるのが特徴である。

CT像（**写真3**）では石灰化プラーク（➡）とびまん性胸膜肥厚（*）、被包化胸水（#）が確認できる。石綿によるびまん性胸膜肥厚は臓側胸膜肥厚で、良性石綿関連胸水（石綿胸膜炎）の器質化により生じると考えられる。びまん性胸膜肥厚の所見そのものは石綿以外の原因による胸膜炎や腫瘍性胸膜肥厚も鑑別に考える必要がある。なお、写真3では右、**写真4**では両側にびまん性胸膜肥厚（*）を認めるが、写真3の右胸膜肥厚は胸腔鏡術後変化が加わっている可能性も疑う。

胸部単純X線写真では心陰影に重なって腫瘤影（**）が見られ、写真4でも左肺下葉に確認できる（**）。心陰影に重なる腫瘤陰影はやや見つけにくいが、石綿関連肺癌と円形無気肺が鑑別に挙がる。円形無気肺は石綿胸膜炎などの胸水貯留の器質化やその消退時に部分的癒着などに伴って一部の肺の伸展が妨げられ、腫瘤様陰影を呈する。典型的には末梢性肺腺癌よりさらに高度の収束傾向を示すため、本例の左肺下葉の腫瘤は円形無気肺としては収束傾向が少なく、どちらかと言えば肺癌を疑う所見である。しかし、改めて行った気管支鏡下生検でも悪性細胞は確認されず、その後5年の経過観察を経ても増大は見られていないことから肺癌の可能性は低いと考える。また、中皮腫は肺野血管が関与する限局性腫瘤を形成するが、陰影の増大がないことから否定的である。上記経過から、本例は石綿関連円形無気肺と診断された。

写真2　胸部単純X線写真（写真1の再掲）

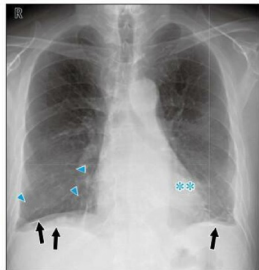



写真3　CT像

写真4　CT像

POINT

石綿関連胸膜病変と肺野塊状影の併存は、肺癌や円形無気肺を疑う。

正答率 61.1%
(n=1271)

40歳女性。下腿の有痛性紅斑

写真1　下腿の境界不明瞭な紅斑

写真2　紅斑部の病理組織所見

2週間前に咽頭痛と発熱があったが、数日で自然軽快。3日前から両下腿に疼痛を伴う皮疹が出現し、38℃台の発熱も認めたため来院した。既往歴、家族歴、内服歴に関する特記事項なし。下腿に圧痛を伴う境界不明瞭な紅斑が多発（写真1）。大きさは多様で、わずかに隆起し浸潤を触れた。潰瘍や瘢痕は形成していない。上肢、体幹に紅斑は見られない。皮膚生検の結果を写真2に示す。

問1

最も考えられる疾患は？

1. 結節性紅斑
2. 貨幣状湿疹
3. 蜂窩織炎
4. 結節性多発動脈炎
5. 薬疹

問2

問1の答えの基礎疾患として、代表的なものは何か？

出題と解説 坂本 淳（順天堂大学医学部附属練馬病院皮膚科）

問1の答え

1 結節性紅斑

問2の答え

細菌・ウイルス感染症、真菌症、サルコイドーシス、ベーチェット病、炎症性腸疾患など

結節性紅斑は脂肪織炎の一病型で、両側下腿伸側に好発する。有痛性の皮下硬結、結節を伴う皮下脂肪の小葉間結合組織の炎症を主体とする疾患である。成人女性における発症頻度が高い。

急性咽頭炎などの急性感染症を契機とした発症や、特発性（原因不明）の病態が多く、数週から数カ月間の経過で瘢痕を残さずに消退する。これに対して、長期間にわたって再発を繰り返す慢性型が存在する。慢性に経過する例では、何らかの基礎疾患が背景に存在することもあるため、難治性脂肪織炎の場合には基礎疾患の検索を行う。

感染後に発症する急性例は、レンサ球菌、その他の感染症（ウイルス感染症や真菌症）によって生じることが多い（**表1**）。結核、ハンセン病、白癬、トキソプラズマ症、クラミジア感染症なども原因となり得る。またサルファ剤、経口避妊薬、テトラサイクリン系抗菌薬などによる薬剤性の報告もある。

慢性例としては、サルコイドーシス、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）などの基礎疾患によって生じる結節性紅斑がある。この場合、急性熱性好中球性皮膚症（Sweet病）、悪性腫瘍、リンパ腫、膠原病による脂肪織炎などが鑑別疾患となる。

病理組織所見として、初期の皮疹では真皮から皮下脂肪組織（特に脂肪隔壁）にリンパ球や好中球を主体とする細胞浸潤を認め、いわゆるseptal panniculitis（隔壁性脂肪織炎）を呈する（写真2）。通常、血管炎所見や脂肪細胞の変性は見られない。

検査所見では、白血球数の軽度増多、血沈亢進、CRP上昇を認める。咽頭培養や、溶連菌感染症で上昇する抗ストレプトリジン-O抗体（ASO）値も参考になる。

上記の通り、結節性紅斑の診断は、圧痛を伴う特徴的な臨床症状や病理組織所見、感染症の先行などから総合的に判断する。本症例は有痛性紅斑の臨床所見とseptal panniculitisを呈した病理組織所見、2週間前にあったという咽頭炎の先行感染より結節性紅斑と診断した。

鑑別疾患には、問1の他の選択肢などが挙がるが、貨幣状湿疹は痒みを伴うことはあるものの痛みを伴うことはまれであり、本症例では考えにくい。蜂窩織炎は典型例では片側性である点が異なる。結節性多発動脈炎は皮膚症状だけでなく、通常は筋肉・関節症状や腎障害といった多彩な症状が見られる点が当てはまらない。内服歴がないことから、薬疹も否定的であった。

治療は、安静、下肢挙上、冷却を基本とする。基礎疾患がある場合はその治療を行う。炎症が強ければNSAIDsやヨウ化カリウム、ステロイドを用いる。本症例は、入院により安静を保った上で、NSAIDsおよびプレドニゾロン20mgの内服にて加療し、10日で退院となった。

表1 結節性紅斑を来す基礎疾患

細菌感染症	レンサ球菌、エルシニア、サルモネラ、カンピロバクター、クラミジア、マイコプラズマ
抗酸菌感染症	結核、ハンセン病
ウイルス感染症	伝染性単核球症、B型肝炎、単純疱疹
その他の感染症	白癬、トキソプラズマ
薬剤	サルファ剤、経口避妊薬、ヨード剤
悪性疾患	悪性リンパ腫、白血病
炎症性腸疾患	潰瘍性大腸炎、クローン病
その他	サルコイドーシス、ベーチェット病、反応性関節炎（ライター症候群）

出典：清水 宏『あたらしい皮膚科学 第3版』

POINT

感染後に発症する下肢の有痛性紅斑は結節性紅斑が鑑別に挙がる。

正答率 31.2%
(n=545)
問1：74.9%
問2：37.6%

11歳女児。右耳前部の腫脹と疼痛

写真1　CT像

生来健康な11歳女児。入院10日前から右耳前部の腫脹が出現した。腫脹の増大傾向と微熱を認めたため入院2日前に当科を受診。セフジニル内服を開始したが改善なく、精査加療のため入院とした。

体温37.2℃、右耳前部に3cm大で弾性軟の腫瘤を触知、右頸部から鎖骨上窩にかけて1cm大のリンパ節を複数触知した。眼瞼結膜貧血や咽頭発赤は認めず。胸腹部には異常所見を認めなかった。体表には皮疹を認めなかったが、右手を中心に掻傷を認めた。

血液検査では白血球数8800/μL（好中球73.9%、リンパ球18.9%、好酸球0.9%）、ヘモグロビン14.3g/dL、血小板数24.2万/μL、CRP2.5mg/dL、フェリチン69.1ng/mL、可溶性インターロイキン2レセプター（sIL-2R）589 IU/mL。造影CT検査では右耳下腺内に直径20mmのリンパ節腫大を認めたが膿瘍形成はなかった（写真1）。頸部にも複数のリンパ節腫大を認めた。

問1
最も疑われる疾患はどれか？

1. 流行性耳下腺炎
2. 猫ひっかき病
3. 川崎病
4. 伝染性単核球症
5. 悪性リンパ腫

問2
第一選択薬はどれか？

1. アモキシシリン
2. リファンピシン
3. アジスロマイシン
4. ST合剤
5. ミノマイシン

出題と解説 山田 健太（福井大学小児科）

問1の答え

2 猫ひっかき病

問診により、3カ月前から子猫を飼育し始めていたことが明らかになった。子猫の飼育がきっかけで発症したと考えられた、猫ひっかき病の症例である。入院当初（第11病日）は右耳前や頸部のリンパ節腫脹は増悪傾向にあった。化膿性リンパ節炎を想定してセファゾリン静注を開始しつつ、確定診断のためにリンパ節生検を検討していた。造影CTとMRIでは腋窩から耳下腺周囲にかけて右側優位にリンパ節腫脹を認めた。FDG-PET/CTではリンパ節腫脹部位以外への集積を認めなかった。

第13病日に猫ひっかき病を疑って*Bartonella henselae* DNAのリアルタイムPCRを提出し、アジスロマイシン内服を開始した。第15病日からリンパ節腫脹は改善傾向となったため生検は中止し、第19病日に退院とした。リアルタイムPCRは陰性だったが、第16病日の検体で抗体価を間接蛍光酵素抗体法（IFA）で測定し、*B. henselae* IgG≧1024倍、IgM陰性、*B. quintana*はIgG、IgMとも陰性だった。この結果から*B. henselae*による猫ひっかき病と診断した。

猫ひっかき病は発熱に亜急性のリンパ節腫脹を伴う人獣共通感染症である。わが国では年間1万人以上が発症すると推定されている。主な病原体である*B. henselae*は日本全域の飼育猫の血中から検出されており、身近に存在する疾患と考えられる。好発時期は秋から冬とされる。猫の出産シーズンである春から夏に生まれた子猫がノミを介して感染し、数カ月にわたり菌血症が続く。秋に離乳した子猫は成猫よりも人を引っかくことが多いため、季節変動が生じると考えられている。

感染すると7～12日間の潜伏期を経て、感染部位に直径2～5mmの紅斑性丘疹が1つ以上出現する。この原発性病変は1週間程度持続して自然に退縮する。特徴的なリンパ節炎は2～4週間で出現する。リンパ節腫脹を来す他の疾患と鑑別が必要である。感染性の疾患としては化膿性リンパ節炎、抗酸菌感染症、ウイルス関連リンパ節腫脹、トキソプラズマ感染症などが鑑別の対象となる。猫ひっかき病ではリンパ節炎の他にも眼症状、肝膿瘍、神経学的合併症などを呈することもあり、眼科診察によって早期に診断し得たとする報告もある。

猫ひっかき病は通常、2～4カ月で自然消退する。典型的な猫ひっかき病に対しては、アジスロマイシンの5日間内服が発症1カ月以内のリンパ節腫脹の軽減に有効とされている。診断法としては培養検査、血清学的診断、遺伝子検査の3つがある。血液培養は検出感度が低いため、細菌検査室に*Bartonella*を考慮していることを伝え、培地と培養期間を選択してもらう必要がある。EDTA血を培養することで感度を上げる方法もある。IFA法による抗体価測定は感度88％、特異度98％であり有用性が高い。診断基準を表1に示す。血液を用いたPCR検査は感度が20％未満とする報告もあり、猫ひっかき病の除外診断には適さない。生検組織を用いたPCR検査も可能で、リンパ節の場合は感染から6週間以内にPCR検査を実施すると陽性となりやすいことが報告されている。

表1 猫ひっかき病の診断基準

結果	判定・対応
IgGが64倍未満	最近感染した可能性は低い
IgGが64倍以上、256倍未満	10～14日後に再検、4倍以上の上昇で診断
IgGが単回で256倍または512倍以上	本症と診断
IgMが陽性	本症と診断

問2の答え

3 アジスロマイシン

POINT

リンパ節の腫大と掻傷を診たときには猫の飼育歴も確認する。

54歳男性。発熱、意識障害

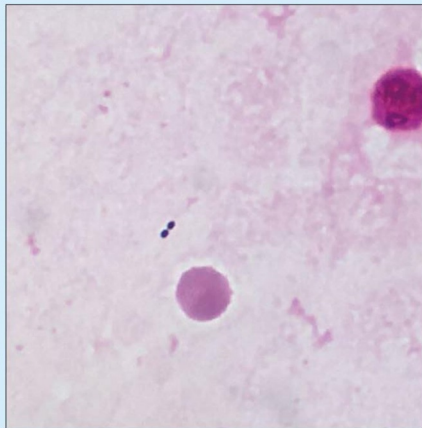



写真1　髄液のグラム染色

季節は冬。受診3日前から38℃台の発熱と腰痛が出現した。受診2日前から全身痛のため動けなくなり、失禁するようになった。受診前日、近医で受けたインフルエンザ迅速抗原検査は陰性で、そこではクラリスロマイシンが処方された。その後も症状が改善せず、異常言動と悪寒戦慄を認めたため救急要請。

高血圧、脂質異常症にてアムロジピン、ロスバスタチンを内服中。20歳の時に交通外傷で脾臓を摘出した。インフルエンザの予防接種を毎年受けている。成人して以降はインフルエンザ以外のワクチン接種は受けていない。喫煙なし、飲酒は焼酎水割りを500mL/日。

GCS：E4V4M5、血圧136/84mmHg、脈拍数114回/分・整、体温40.1℃、呼吸数30回/分、SpO_2 97％(室内気)。項部硬直あり、頸部リンパ節腫脹なし、呼吸音は清、心雑音聴取せず、腹部は平坦・軟、肋骨脊柱角叩打痛なし、四肢に明らかな皮疹なし。髄液検査では細胞数768/mm^3（単核球31％、多核球69％)、糖<1mg/dL、蛋白824mg/dL。髄液のグラム染色を写真1に示す。

問1

初期治療として投与すべき抗菌薬を全て選べ。

1. セファゾリン
2. バンコマイシン
3. アジスロマイシン
4. セフトリアキソン

問2

日本の保険制度の枠組みを越えて世界標準で考えた際に、この患者に接種を検討すべきワクチンを全て選べ。

1. 23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（ニューモバックス）
2. 13価肺炎球菌結合型ワクチン（プレベナー13）
3. インフルエンザ菌b型ワクチン（アクトヒブ）
4. 4価髄膜炎菌結合型ワクチン（メナクトラ）

出題と解説 鈴木 大介（安城更生病院［愛知県安城市］感染症内科）

問1の答え

2 バンコマイシン
4 セフトリアキソン

問2の答え

1 ～ 4 の全て

肺炎球菌による脾臓摘出後重症感染症（OPSI）の症例である。体内に侵入した細菌は補体などによってオプソニン化された後、好中球やマクロファージなどの食細胞に貪食・除去される。しかし肺炎球菌、インフルエンザ菌、髄膜炎菌など、莢膜を持つ細菌は、補体によるオプソニン化に抵抗性を示す。脾臓は莢膜を持つ細菌による感染症を防ぐ上で重要な役割を担っている。オプソニン化されていない細菌は、脾臓の赤脾髄で濾過され、マクロファージによって貪食される。白脾髄には体内の約半数のB細胞が存在し、莢膜を持つ細菌をオプソニン化する免疫グロブリンを産生している。過去にワクチン接種や菌血症による抗原曝露があった場合、免疫応答により莢膜多糖体に親和性の高い抗体（IgM、IgG）が産生される。過去に抗原曝露がない場合にも、脾臓にのみ存在するIgM型メモリーB細胞によって、親和性は低いが迅速に作られる自然免疫抗体（IgM）が産生される。

脾臓を摘出するとこれらの機能が失われ、莢膜を持つ細菌による感染症が起こりやすくなる。菌血症が起きると数時間のうちに菌量が急増し、急性発症の高熱、悪寒戦慄、血圧低下、急性呼吸促迫症候群、播種性血管内凝固などの症状が24～48時間で急激に進行する。血管内皮障害による電撃性紫斑や四肢壊死も起こり得る。血行性の播種病変として、髄膜炎、化膿性関節炎、心外膜炎などを合併し、死亡率は50～70％に上る[1)]。

脾臓摘出後の患者が発熱した場合には、他の疾患だと診断されるまでOPSIのつもりで対応する。血液培養を2セット採取し、エンピリック治療としてセフトリアキソンとバンコマイシンを速やかに投与する。髄膜炎の合併を疑う場合は髄膜炎用量とする。

本症例では、髄液のグラム染色でグラム陽性双球菌を認め、肺炎球菌が原因菌である可能性が高いと考えた。セファゾリンは髄液移行性が低いため不適切である。また日本の肺炎球菌はマクロライド耐性率が高い[2)]ため、アジスロマイシンも不適切である。定石通りセフトリアキソンとバンコマイシンで治療を開始し、デキサメタゾンも併用した。翌日、血液培養が陽性となり、髄液培養と血液培養から肺炎球菌が同定された。感受性試験の結果、ペニシリン耐性（MIC＝0.25μg/mL）、セフトリアキソン感受性（MIC＝0.25μg/mL）であった。頭部MRIで多発する微小脳膿瘍の所見を認め、腰椎MRIで第4・5腰椎に化膿性椎体炎・椎間板炎の所見を認めた。バンコマイシンは終了し、セフトリアキソンを合計8週間投与した。

脾臓摘出後を含む解剖学的・機能的無脾症の患者に対しては、OPSIの予防として、13価肺炎球菌結合型ワクチン（PCV13）、23価肺炎球菌莢膜多糖体ワクチン（PPSV23）、インフルエンザ菌b型ワクチン（Hib）、4価髄膜炎菌結合型ワクチン（MCV4）、B型髄膜炎菌ワクチンの接種が世界的に推奨されている[3, 4)]。このうち日本ではPCV13、PPSV23、Hib、MCV4が認可されているが、脾臓摘出後の患者に保険適用されているのはPPSV23のみで、PCV13とMCV4は任意接種、Hibは2カ月～5歳の小児が適応となっている。

［参考文献］

1) Di Sabatino A, et al. Lancet. 2011;378:86-97.
2) 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業（JANIS）．2018年1月～12月 年報 https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2018/3/1/ken_Open_Report_201800.pdf（2020/6/6アクセス）
3) Rubin LG, et al. Clin Infect Dis. 2014;58:309-18.
4) Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older, United States, 2020. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html（2020/6/6アクセス）

POINT

脾臓摘出後の患者の発熱時は、脾臓摘出後重症感染症（OPSI）を鑑別の第一に挙げる。

MEDI QUIZ

【心電図】

76歳女性。心窩部不快感、吐き気

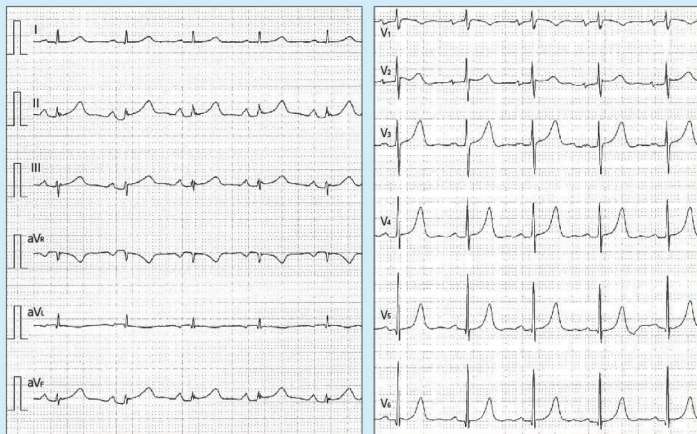



図1　来院時の12誘導心電図

高血圧、脂質異常症で近医通院中。朝食後に心窩部不快感、吐き気を自覚し、救急外来を受診した。来院時の12誘導心電図を図1に示す。

問1

心電図から考えられる診断は？

1. 急性心膜炎
2. 急性心筋梗塞
3. 冠攣縮性狭心症
4. 上記に当てはまるものはない

問2

来院直後の高感度トロポニンT値は測定感度以下であった。現時点での本患者への対応として最も不適切なものは？

1. 右側胸部誘導を記録する
2. 経時的にトロポニン、心電図をフォローする
3. 緊急カテーテル検査の準備を進める
4. 腹部エコー、腹部X線、腹部CTなどの検査を考慮する

出題と解説　佐々木　憲一（聖マリアンナ医科大学循環器内科）

問1の答え

4 上記に当てはまるものはない

問2の答え

3 緊急カテーテル検査の準備を進める

早期再分極によるST上昇を認め、各種精査の上、経過観察を行った症例である。

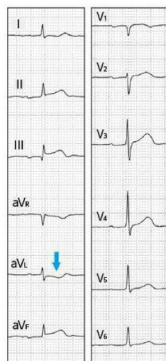
消化器症状を主訴とする心血管系救急疾患の代表としては、急性冠症候群が挙げられる。吐き気、嘔吐、下痢といった腹部症状は急性心筋梗塞、特に下壁梗塞でしばしば見られる症状である。これは、右冠動脈領域の疾患においてBezold-Jarisch反射として知られている副交感神経過緊張に由来する。本症例も、食後の心窩部不快感・吐き気を主訴に来院したが、患者背景から急性冠症候群が疑われ、直ちに12誘導心電図（図1）が記録された。

心電図は、洞調律、心拍数72回/分、正常軸、ST-T変化としてⅡ・Ⅲ・aV_F誘導すなわち下壁誘導に1mm程度のST上昇が見られる。診察した研修医から下壁の急性心筋梗塞が疑われるとして相談を受けた。ST上昇は、冠動脈の血栓閉塞や攣縮による貫壁性虚血の他に、急性心膜炎、左室肥大、心室瘤、高カリウム血症などで生じる心電図変化であるが、健常人の正常所見（男性に見られるV_1～V_4誘導のST上昇）や正常亜型（早期再分極）としても見られることがある。一方、心筋梗塞急性期において、梗塞部誘導の対側に位置する誘導では鏡像としてST低下が見られ、これを対側性変化（reciprocal change）と呼ぶ。下壁誘導とaV_L誘導、前胸部誘導（V_1～V_4誘導）と下壁誘導あるいは後壁誘導が対側的位置関係になる。しかし、急性下壁梗塞では、右室虚血を合併した場合、対側性変化としての前胸部誘導のST低下は減弱する。これは、右室虚血が右側胸部誘導だけでなく、V_1誘導を中心とした前胸部誘導のST部分を上昇させる方向に働くためである。

図2に右冠動脈閉塞の急性心筋梗塞の心電図を示す。下壁誘導のST上昇に対する対側性変化が前胸部誘導には見られないが、aV_L誘導ではST低下が見られる（図2⬇）。従って、下壁梗塞の対側性変化はaV_L誘導に最もよく反映されると考えてよい。左回旋枝閉塞による下壁梗塞の場合は、aV_L誘導のST低下が側壁の虚血によるST上昇に相殺されるが、その場合は前胸部誘導に対側性変化が現れるため、診断は難しくない。対側性変化はST上昇型心筋梗塞に特異的な所見であるが、必ず見られるわけではない。一方で、下壁梗塞では比較的感度が高い所見で、その診断的価値は高いと考えられる。

図2　右冠動脈閉塞の急性心筋梗塞の心電図

aV_L誘導でST低下が認められる（⬇）

本症例の心電図を振り返ってみると、下壁誘導のST上昇は、aV_L誘導や前胸部誘導の対側性変化を伴わず、急性虚血を示唆する所見とは考えにくい。またJ点（QRSからSTへの移行部）にノッチが見られる。受診時は比較する過去の心電図がなかったので、念のため1時間後に心電図、トロポニンTを再検したが変化はなかった。後日、通院先から取り寄せた過去の心電図でも同様のST上昇が見られていたことから、本症例のST上昇は早期再分極によるものと結論した。なお、早期再分極は、早期再分極症候群というハイリスク疾患概念が提唱されているように、必ずしも正常所見とは言えないが、それに言及することは本稿の範疇を超えるので割愛させていただく。

POINT

Ⅱ、Ⅲ、aV_F誘導のST上昇を認めたら、対側性変化に注目する。

医師臨床研修マッチング

大学は自治医大と昭和大が躍進 市中病院1位は武蔵野赤十字病院

医師臨床研修マッチング協議会は9月25日、医師臨床研修マッチングの中間結果を公表した。今年、大学病院で最も多くの1位希望者を集めたのは、昨年2位だった東京大学(82人)。昨年首位だった東京医科歯科大学は、71人で2位となった。昨年、東京大学と並んで2位だった大阪医科大学は3位(56人)で、2年連続で3位圏内となった。

医学生や既卒者は、初期研修先となる大学病院や市中病院の志望順位を付けた上でマッチングに登録する。4位は、昨年の24位から大幅に順位を上げた自治医科大学と、同4位の和歌山県立医科大学(ともに47人)だった。6位の昭和大学も、昨年の39位から大幅にランクアップ。36人の定員に対し1位希望人数が43人で、定員以上の希望者を集めた(充足率119.4%)。なお、昭和大学の他に充足率が100%以上となったのは、大阪医科大学(100%)、12位の藤田医科大学(102.9%)だった。

その他、1位希望人数順の順位を大きく上げたのは、大阪大学(45位→17位)、慶応義塾大学(32位→8位)、富山大学(56→34位)、順天堂大学(35位→16位)、千葉大学(38位→19位)など。一方、夏季賞与の支給を巡るトラブルが報じられた東京女子医科大学は、昨年度24位から順位を大きく落として53位となった。

市中病院の首位は、昨年度5位の武蔵野赤十字病院(東京都武蔵野市)。2位は昨年1位の虎の門病院(東京都港区)と、同17位の東京医療センター(東京都目黒区)だった。充足率順で見ても、1位は武蔵野赤十字病院。10人の募集定員枠に97人が集まり、充足率は970.0%と2位以下を大きく引き離している。

COVID-19の臨床・疫学

厚労省が「手引き」第3版 後遺症、小児の記載を追加

厚生労働省新型コロナウイルス感染症対策推進本部は9月4日、「COVID-19診療の手引き」の第3版を公表した。7月17日に示した第2.2版を改訂したもので、この間に積み上がった知見を反映させている。

今改訂の特徴は、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の臨床像に関する記載が大幅に拡充した点にある。国内のレジストリ研究COVIREGI-JPにおける2600例の中間解析結果を基に、日本のCOVID-19入院患者の特徴を記載。それによると、入院までの中央値は7日で、頻度が高い症状は発熱、咳嗽、倦怠感、呼吸苦だった。下痢は約1割で見られ、味覚障害(17.1%)と嗅覚障害(15.1%)は海外報告より頻度が低い傾向にある。

COVIREGI-JPの知見は、「重症化のリスク因子」の項目でも紹介。日本の入院例では、うっ血性心不全、末梢動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、軽度糖尿病がある場合、「重症化のリスク因子の可能性が高い」としている。

また今回、「症状の遷延(いわゆる後遺症)」と「小児例の特徴」が新たに加わった。前者では、イタリアからの報告を取り上げ、COVID-19から回復した後、発症から平均2カ月後も87%の患者が何らかの症状を訴えている点に注目している。

小児例は、重症度、家族内感染率、定期予防接種実施状況、川崎病に類似した症状について記載。川崎病の類似症状との関連では、英国、イタリア、米国、フランスなどから、複数の臓器に炎症を認める小児多臓器炎症症候群(MIS-C)の中に、川崎病に類似した例が見られたという報告が相次いだと紹介。(1)10歳代を含む年長児に多い、(2)アフリカ系やヒスパニック系が多い、(3)アジア系は5%以下と少ない——などの共通した特徴があったとし、「現時点では、新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染に伴う川崎病類似の症状は、典型的な川崎病とは異なる病態であろうと考えられている」としている。

その他では、「重症度分類とマネジメント」の章で、最近有効性が確立したレムデシビルとデキサメタゾンの使用を中心に修正が加えられた。重症度分類の「中等症II 呼吸不全あり」の症例では、「酸素マスクによるO_2投与でも$SpO_2 \geq 93\%$を維持できなくなった場合、ステロイド薬(注:薬物療法で取り上げられているのはデキサメタゾン)やレムデシビルなどの効果をみつつ、人工呼吸への移行を考慮する」とした。

あわせて読みたい
全大学病院（本院）、上位市中病院の希望者数・充足率を紹介！
「医師臨床研修マッチング2020」中間結果ランキング
https://nkbp.jp/2Gb8PGp
日経メディカル Online

COVID-19重症者の薬物療法

WHOが新ガイドライン ステロイドの投与を推奨

世界保健機関（WHO）は9月2日、COVID-19の重症患者に対して、コルチコステロイドの投与を推奨する新たなガイドラインを発表した。

WHOによる新たな推奨は、重症のCOVID-19患者に対してのみ、1日量6mgのデキサメタゾンを経口投与、もしくは50mgのヒドロコルチゾンを8時間ごとに静注することを強く推奨するもの。ステロイドによる治療期間は7〜10日間。非重症の患者への投与は推奨しない。重症には、重度（severe）もしくは重篤（critical）を含むとして、それぞれを表1のように定義している。

表1　WHOのガイドラインにおける重症COVID-19患者の定義

重度（以下のいずれかに該当）
●酸素飽和度＜90％（室内気）
●呼吸数：5歳を超えた小児と成人では＞30回/分、1〜5歳では≧40回/分、2〜11カ月では≧50回/分、2カ月未満では≧60回/分
●重度の呼吸困難（呼吸補助筋の使用、息切れのためフルセンテンスを言えない、小児では胸壁の陥没や呼気性の呻吟、チアノーゼなど）
重篤
●急性呼吸窮迫症候群（ARDS）、敗血症、敗血症性ショック、もしくは人工呼吸や昇圧などの生命維持療法が必要な状態

出典：WHO「Corticosteroids for COVID-19」

今回のガイドラインは、英国で行われたCOVID-19入院患者を対象にしたオープンラベルのランダム化比較試験RECOVERYで、通常のケアに加えてデキサメタゾンを追加すると、侵襲的な換気治療を受けている患者の28日死亡率が減少したことを受けて急きょ検討されたもの。

WHOのガイドラインパネルは、8つのランダム化比較試験（7184人）を解析した2つのメタアナリシスや、他の2つのメタアナリシスを検討。その結果、コルチコステロイドの全身投与は、重症COVID-19患者における28日目の死亡を減らす効果が中程度のエビデンス（moderate certainty evidence）で認められた。

1703人を対象とした7つの研究での相対リスク比は0.80（95％信頼区間［CI］0.70-0.91）、1000人当たりの絶対的な死亡数減少効果は87人（95％CI 41-124）。3883人の重症患者を対象とした1つの研究では、相対リスク比0.80（95％ CI 0.70-0.92）で1000人当たりの絶対的な死亡数減少効果は67人（95％ CI 27-100）だった。

加えて、全身性のコルチコステロイドの投与により、人工呼吸器の導入リスクも減少させることが、中程度のエビデンスで示された。これは、5481人を対象とする2つの研究の結果で、相対リスク比0.74（95％ CI 0.59-0.93）だった。

COVID-19へのアビガン投与

治験で主要評価項目を達成 10月に承認申請へ

富士フイルム富山化学は9月23日、同社がCOVID-19を対象に実施したアビガン（ファビピラビル）の第3相臨床試験で主要評価項目を達成したと発表した。アビガンは既に国内で、「新型または再興型インフルエンザウイルス感染症（他の抗インフルエンザウイルス薬が無効または効果不十分なもの）」に対して承認されており、同社は10月中に、厚労省に対してCOVID-19の効能・効果や用法・用量などを追加する一部変更承認を申請する予定だ。

同試験は、COVID-19の患者を対象にした単盲検ランダム化多施設共同比較試験だ。被験者を、標準治療にアビガンを上乗せする群（介入群）と、プラセボを上乗せする群（対照群）に割り付け、観察期間である28日間、アビガンの有効性や安全性を評価した。対象患者は、PCR検査でSARS-CoV-2陽性となり、胸部画像での肺病変や37.5℃以上の発熱などを認める20〜74歳の入院患者。最終的に156人が参加した。

試験の結果、主要評価項目であるSARS-CoV-2が陰性化するまでの期間の中央値は、介入群では11.9日、対照群では14.7日であり、アビガンの投与によって有意に短縮された（p=0.0136、調整後ハザード比：1.593、95％信頼区間 1.042-2.479）。重篤な副作用は確認されず、安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

なおアビガンに関しては、今年7月、藤田医科大学がCOVID-19を対象にした臨床研究で、有効性に関して統計的有意差は見いだせなかったとの暫定的な結果を発表。ただし、同研究では被験者数や試験デザインなどに限界もあり、研究責任医師の同大学医学部感染症科教授の土井洋平氏は「ファビピラビルは有効である可能性がある」と評価していた。

新糖尿病薬イメグリミンに期待集まる

インスリン抵抗性と分泌不全の両方を改善、第一選択薬にも

「ミトコンドリア機能の改善」という新しい作用機序を持つイメグリミン塩酸塩の製造販売が承認申請された。2型糖尿病を適応とする経口薬だ。日本での開発元となる大日本住友製薬は、世界に先駆けて2021年度内の上市を予定している。

現在、インスリンを含めて9種類の糖尿病治療薬が臨床使用されているが、インスリン抵抗性とインスリン分泌能の両方を改善して血糖をコントロールする薬剤は、まだ存在しない。

7月に承認申請されたイメグリミンは、1剤でインスリン抵抗性を改善しつつ、同時に膵β細胞のインスリン分泌を刺激する、全く新しい機序の経口血糖降下薬だ。詳しい作用メカニズムは不明な部分もあるが、イメグリミンの主たる作用点はミトコンドリアの呼吸鎖だと考えられている。

分子構造はメトホルミンに類似

イメグリミンはフランスの製薬会社Poxel社が創薬した薬剤で、日本を含めた東南アジアでの開発は大日本住友製薬が担当している。テトラヒドロトリアジン系（グリミンとも呼ばれる）に属する化合物で、分子構造はビグアナイド薬のメトホルミンに類似する（図1）。

作用機序もメトホルミンと同様、ミトコンドリア呼吸鎖のcomplex Ⅰを阻害するが、イメグリミンではその程度が比較的弱い。一方でイメグリミンは下流のcomplex Ⅲを亢進させるため、結果的に途中にあるcomplex Ⅱの作用が滞らず、活性酸素の発生が抑制される。これが、酸化ストレスによって生じるインスリン抵抗性亢進の改善に寄与していると考えられている。

また、細胞内のエネルギー代謝にかかわる補酵素であるNAD^+（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）を増加させる作用もある。これにより、細胞内のCaイオン濃度が上昇し、膵β細胞ではグルコース依存的なインスリン分泌能を促進させるという。想定されている主要臓器での薬理作用をまとめたのが表1だ。

「警戒すべき副作用は少ない」

日本人2型糖尿病患者を対象としたイメグリミンの第3相試験として、3つのTIMES試験が実施されている。

イメグリミン単剤療法の有効性、安全性、忍容性を検討したTIMES1試験では、日本人2型糖尿病患者213人を、イメグリミン投与群（1000mg、1日2回）またはプラセボ投与群に割り付け、24週間後のHbA1cの変化量などを比較した。その結果、イメグリミン投与群の方がHbA1cの変化量は大幅だった（HbA1c変化量の群間差：−0.87％ポイント、P＜0.0001）。

TIMES2試験では、日本人2型糖尿病患者714人を対象に、主に他の血糖降下薬との併用療法における安全性および有効性を検討。DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬、SU薬などにイメグリミン（1000mg、1日2回）を併用

図1　メトホルミンおよびイメグリミンの構造式

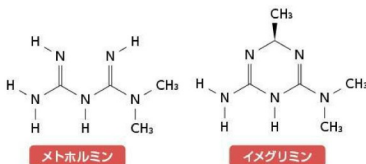



表1　想定されているイメグリミンの薬理作用

作用臓器	薬理作用
膵臓	●血糖依存的なインスリン分泌の促進 ●β細胞のアポトーシス抑制 ●β細胞数の増加
肝臓	●過剰な糖新生の抑制 ●脂肪肝の改善
骨格筋	●インスリンシグナルの増強 ●糖取り込みの促進

（Poxel社の資料を基に編集部で作成、図2も）

あわせて読みたい
9月下旬の欧州糖尿病学会（EASD2020）で発表された
TIMES試験の詳細データをこちらで速報しています
https://nkbp.jp/2HNwMUL
日経メディカル Online

「イメグリミンは第一選択薬になり得る」と語る国立国際医療研究センターの植木浩二郎氏。

図2　TIMES2試験におけるベースラインからのHbA1c変化量

投与し、52週間後のHbA1c変化量を観察した（図2）。

ベースラインからのHbA1cの変化量が最も大きかったのはDPP-4阻害薬との併用群（−0.92％ポイント）。その他の経口血糖降下薬との併用でも、イメグリミン単独療法に比べるとHbA1cの変化量は大幅だった。ただし、グルカゴン様ペプチド（GLP）-1受容体作動薬との併用では、HbA1c変化量はイメグリミン単独療法より小幅だった。この理由は不明だという。

インスリンとの併用も検討されている。インスリン単独投与もしくはインスリンと1剤の経口糖尿病薬の併用で効果不十分な日本人2型糖尿病患者215人を対象としたTIMES3試験では、イメグリミン投与群（1000mg、1日2回）で、プラセボ投与群よりも有意なHbA1cの改善が認められた（16週時点、HbA1c変化量の群間差：−0.60％ポイント、P＜0.0001）。また、イメグリミン群では、52週間後のベースラインからのHbA1cの変化量が−0.64％ポイントで、インスリン併用時の持続的な有効性も確認された。

新しい機序の薬剤となると、副作用のプロファイルも気になるところ。

構造が類似するメトホルミンでは、頻度は低いものの脱水時の乳酸アシドーシスが指摘されている。この乳酸アシドーシスは、乳酸からグルコースの変換が阻害されることに起因するが、イメグリミンにはこのような阻害作用は報告されていない。

国立国際医療研究センター糖尿病研究センター長で、TIMES1試験の治験責任医師を務めた植木浩二郎氏は、「作用機序やこれまでの臨床試験データから考えると、警戒しなくてはならない副作用はイメグリミンには少ない。今後、腎機能低下患者に対する安全性が確認されれば、高齢者などにも使いやすい薬剤になるだろう」と期待を寄せる。

経口薬の中でのポジションは？

では将来、イメグリミンが発売されたら、既存薬の中でどのようなポジションを占めるのだろうか。

植木氏は、「インスリン抵抗性の改善とインスリン分泌能の改善という2つの作用を持つことから、幅広い病態の2型糖尿病患者で効果を発揮するだろう。経口薬のファーストラインとしても使えるのではないか」と話す。

さらに植木氏は、「イメグリミンは、長期間、単剤でコントロールできる可能性を秘めている。そういった視点からの臨床試験も必要だろう」とも指摘する。一般に糖尿病患者の薬物療法では、単剤で血糖をコントロールし続けるのは難しいが、2つの作用を兼ね備えるイメグリミンなら、それが可能かもしれないというわけだ。TIMES2試験では、併用療法での有効性と安全性も確認されており、追加併用薬としての使い勝手もよさそうだ。

冒頭で紹介したように、イメグリミンは2021年度中にも発売される見込み。近年、DPP-4阻害薬発売時のSU薬との併用による低血糖、SGLT2阻害薬発売時の脱水に伴う脳卒中や皮疹など、新機序の糖尿病治療薬が登場したときに、決まって想定外の有害事象が見つかっている。今回こそは安全性の検証が十分に行われ、順風満帆の船出となることを期待したい。

（今滿　仁美）

次ページに有料カンファレンスのご案内を掲載しています。⇒

1セッションにつき　前売り **5,000**円（税込）

※申込締切は各セッション開催の２日前となります。

有料カンファレンスのご案内

※ プログラム・講演タイトルは変更になる場合がございます。
詳しくは下記サイトにてご確認ください。

本セミナーは、ビデオ会議ツール「Zoom」を使って、当日Web配信いたします。Zoom利用には、パソコンまたはモバイルの接続環境が必要です。いずれでも受講できますが、【パソコン、有線またはWi-Fiのインターネット環境】を推奨します。

10月14日（水）

10:00〜11:00

※同時通訳あり

基調講演

台湾の新型コロナ対策はなぜ成功したか

［演者］台湾行政院衛生福利部長（衛生相）　**陳 時中** 氏
［座長］日本歯科医師会長　**堀 憲郎** 氏

12:00〜13:30

特別シンポジウム【パネルディスカッション】

新型コロナ対策 日本の歩みとこれから

［パネリスト］
神奈川県健康医療局 医療危機対策統括官／藤沢市民病院副院長　**阿南 英明** 氏
福井県医師会長／日本慢性期医療協会 副会長　**池端 幸彦** 氏
国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター長　**大曲 貴夫** 氏
厚生労働省 顧問（前医務技監）　**鈴木 康裕** 氏
［モデレーター］
慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科 教授　**伊藤 裕** 氏

14:00〜15:30

【講演・パネルディスカッション】

オンライン診療・オンライン服薬指導が目指す未来

［演者・コメンテーター］厚生労働省 医政局 医事課長　**伯野 春彦** 氏
［パネリスト］
医療法人法山会 山下診療所 理事長　**山下 巌** 氏
社会医療法人祐愛会 織田病院 総合診療科 部長　**織田 良正** 氏
社会医療法人博進会 理事長　**小笠原 和人** 氏
メディカルグリーン 代表取締役社長　**大澤 光司** 氏
［モデレーター］医療法人社団嗣業の会 理事長／日本遠隔医療学会オンライン診療分科会 会長　**黒木 春郎** 氏

10月15日（木）

10:00〜11:00

コロナ禍に対応した医療提供体制の在り方と2040年を展望した三位一体改革の動向について（仮）

［演者］厚生労働省　医政局長　**迫井 正深** 氏

16:00〜17:00

令和の時代に求められる薬剤師・薬局の役割

［演者］厚生労働省 医薬・生活衛生局 総務課 薬事企画官　**安川 孝志** 氏

10月16日（金）

10:00〜11:00

2021年度介護報酬改定の行方

［演者］厚生労働省 老健局 老人保健課長　**眞鍋 馨** 氏

12:30〜13:30

これからの健康・医療戦略
〜生涯現役社会の構築に向けて（仮）

［演者］経済産業省 商務・サービスグループ ヘルスケア産業課長　**稲邑 拓馬** 氏

12:30〜14:00

日経クロストレンド協力企画【パネルディスカッション】

患者はもう来ない!? 病院コミュニケーション戦略の「ニューノーマル」を考える

［パネリスト］相澤病院経営戦略部 広報企画室室長　**久保田 篤** 氏
鹿島アントラーズ・エフ・シー代表取締役社長／メルカリ取締役President（会長）　**小泉 文明** 氏
ファンベースカンパニー代表取締役社長、CEO　**津田 匡保** 氏
谷田病院事務部長　**藤井 将志** 氏
［モデレーター］医師、ヴァイタリー代表取締役　**竹田 陽介** 氏
小倉記念病院経営企画部 企画広報課　**松本 卓** 氏

14:30〜15:50

【パネルディスカッション】

コロナ禍も乗り切る！病院・介護施設こそ健康経営

［パネリスト］メディヴァ 代表取締役社長　**大石 佳能子** 氏
医療法人社団のう救会脳神経外科東横浜病院 副院長・理事　**郭 樟吾** 氏
医療法人社団美心会 理事長　**黒澤 功** 氏
アクサ生命 HPM事業開発部 シニアビジネスディベロップメントエキスパート 健康経営エキスパートアドバイザー　**樋口 功** 氏
［モデレーター］
厚生労働省 健康局 健康課 課長補佐　**藤岡 雅美** 氏

16:30〜18:00

※同時通訳あり

【パネルディスカッション】

海外の事例に学ぶ医療の「ニューノーマル」
〜働き方を変える産業との共創とは？

［パネリスト］
Royal Philips, Chief Medical Officer　**Dr.Jan Kimpen**
Royal Philips, Chief Experience Design officer & Head of Healthcare Transformation Services　**Dr.Sean Carney**
Manager of Testing and Innovations at Oulu University Hospital　**Mr. Timo Alalääkkölä**
公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 臨床医学研究所 運営企画部長　**徳増 裕宣** 氏　ほか
［モデレーター］
東北大学病院　臨床研究推進センター特任教授　バイオデザイン部門長 ／病院長特別補佐（企業アライアンス、テクノロジー）
中川 敦寛 氏

バーチャル展示会も開催！

オンライン上のバーチャル展示会場には、「医療・介護」と「予防・健康づくり」に関連した製品・サービスや注目ソリューションを掲載します。関連する資料のダウンロードや動画視聴に加え、出展企業とのチャットやオンラインミーティングもご利用いただけます。

日経クロスヘルスEXPO2020　詳細はこちら

http://nkbp.jp/xhealth

誌上講演会

ファイザー株式会社｜提供

新たな時代の心不全チーム医療

～One Teamで描く心不全医療の未来像～

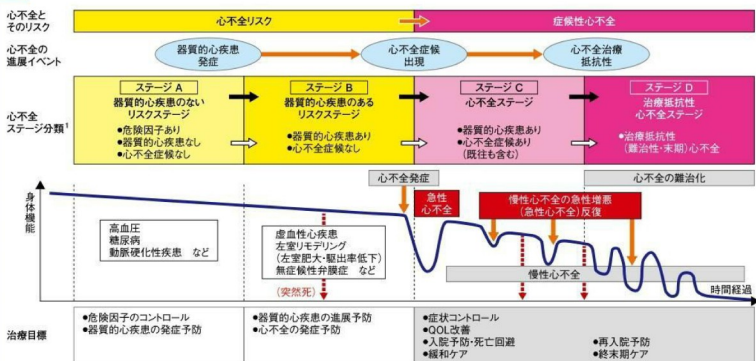
近年、心不全に対する治療が進歩し、エビデンスに基づいた治療法がガイドラインにおいても推奨されるようになっている。しかし、慢性心不全患者の多くは再入院を繰り返すことから、実臨床においてはその予防対策が急務の課題となっている。再入院予防には、医学的要因に加えて服薬アドヒアランスの低下や独居などの社会的要因、さらには不安などの心理的要因への対応も重要であることから、多職種による包括的管理が欠かせない。そこで、心不全診療の第一人者として活躍される先生方に、チーム医療による心不全診療のあり方や未来像について講演していただいた。

ファイザーでは今年5月31日に「セララ慢性心不全全国講演会」の開催を予定していましたが、新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から、中止とさせていただきました。本誌上講演会は、そこで発表される予定だった講演の概要をまとめたものです。なお、一部演者を変更しています。

Opening Remarks

小室 一成氏　国立大学法人東京大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授

循環器病に対する国の政策は、がん対策に比べて大きく遅れた状況が続いてきたが、長年にわたる関連団体や関連学会の念願が叶い、2018年12月に「脳卒中・循環器病対策基本法」が成立し、2019年12月1日から施行されている。本法の3つの基本理念は、循環器病の予防推進・迅速かつ適切な治療体制の整備・研究の推進である。循環器病に関する国民への啓発が進み、新しい診療体制が整備され、病態の解明などの研究が進むことによって、循環器病の患者が減り、国民の健康寿命の延伸と医療・介護費の軽減などに大

図1　心不全とそのリスクの進展ステージ

1: Yancy CW, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation. 2013; 128: e240-327

厚生労働省，脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療提供体制の在り方について（平成29年7月 脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療提供体制の在り方に関する検討会）
日本循環器学会／日本心不全学会．急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）にも掲載 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h_190830.pdf（2020年9月閲覧）

きく貢献するものと期待されている。

具体的な流れとしては、第1期循環器病対策推進基本計画を踏まえ、都道府県が各地域の現状に合致した「循環器病対策推進計画」を策定することになっており、それが2021年4月に予定されている各自治体による第7次医療計画（都道府県策定）の中間見直しや第8期介護保険事業計画（市町村策定）にも盛り込まれる予定である。関連学会・団体としては、国や地方自治体からの支援を受けて、5つの戦略（予防・啓発、診療体制、人材育成、疾患登録、研究の活性化）を実行し、大きな成果を上げていくことが目標となる。

循環器病の中では、高齢化に伴い、特に心不全患者の増加が顕著であり、喫緊の課題となっている。近年、心不全に対する治療法が目覚ましく進歩しているものの、現状では心不全を完全に治すことはできず、いまだに予後不良の疾患と言わざるを得ない。これを克服するためには、心不全の発症を予防し、進展を抑制することが何よりも重要であり、そのためには病態の進展をステージで捉える必要がある（図1）[1]。具体的には、高血圧、糖尿病、脂質異常症などのリスクはあるが器質的心疾患（心筋梗塞など）は発症していない段階を「ステージA」、器質的心疾患は認めるが心不全症候のない段階を「ステージB」、心不全症候が出現する（既往も含む）段階を「ステージC」、治療抵抗性心不全の段階を「ステージD」として分類する。ステージを戻ることはできないが、生活習慣の改善と適切な治療により、ステージを進めないようにすることができるのが心不全の特徴であり、がんとは大きく異なるところである。

また、心不全を一度発症してステージCに入ると、急性増悪を繰り返しては徐々に悪化するという経過をたどることから、急性増悪を防止するための急性期から回復期・慢性期のシームレスな診療体制が求められており、専門医とかかりつけ医、訪問看護、リハビリテーションなど多機関との医療連携が重要となる。さらに、心不全の急性増悪を防ぐためには、心不全患者のステージや病態・病期などに応じて看護師・薬剤師・栄養士・理学療法士などの多職種が連携し、継続的なチーム医療を実践していくことが必須となる。このチームの構成員には、心不全の治療、管理、ケアに関する専門的知識や技術を有する医療従事者が複数含まれることが望ましく、2021年度から認定制度がスタートする心不全療養指導士を早期に育成し、チーム医療の質の向上に努めていく必要がある。

1）日本循環器学会／日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）

講演1

ガイドラインに準拠した心不全の薬物治療

筒井 裕之氏　国立大学法人九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授

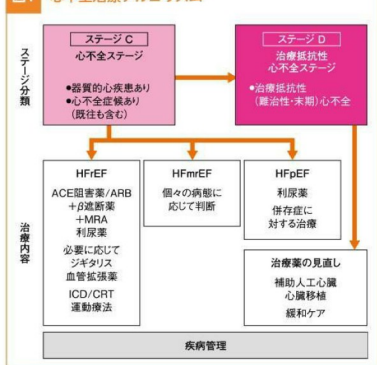
心不全進展ステージC/Dの薬物治療

わが国で実施されている循環器疾患診療実態調査（JROAD）によると、心不全は急性心筋梗塞に比べて入院患者数が多く、その増加割合も大きく、さらに高齢の患者が多いことなどが示されている[1]。さらに、心不全患者の5年生存率は50%前後であり、がんに比べても予後不良な疾患であることが海外のコホート研究で報告されている[2]。

2017年に改訂されたわが国の「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」[3]（以下、ガイドライン）では、心不全とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている。また、心不全は進行性の疾患であり予防が可能であることから、ガイドラインでは予防の重要性が明示されている。さらに、ガイドラインでは左室駆出率（EF）を基準とし、心不全をEF40%未満の「HFrEF」、40%以上50%未満の「HFmrEF」、50%以上の「HFpEF」、「HFrEF」からEFが改善した「HRrecEF」の4類型に分類している。

心不全患者の多くは急性心不全として発症し、代償化されて慢性心不全（ステージC）に移行し、その後は急性増悪を反復することにより徐々に重症化していく。そのため、急性期から慢性期への移行をいかに食い止め、重症化を予防していくかが重要なポイントとなる。このため、心不全治療の中心はステージCとDが対象となり、ガイドラインでは治療アルゴリズムが示され、ステージCではEFの分類によりそれぞれの治療法が提示されている（図1）[3]。

具体的には、ステージCのHFrEFにはACE阻害薬/ARB、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）、利尿薬を併用し、さらに必要に応じてジギタリス、血管拡張薬の投与、または植込み型除細動器（ICD）/心臓再同期療法（CRT）、運動療法が推奨されている。HFpEFの場合は現時点では利尿薬および併存症に対する治療

図1　心不全治療アルゴリズム

日本循環器学会／日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h_190830.pdf
（2020年9月閲覧）

が勧められ、HFmrEFでは個々の病態に応じて判断するとしている。また、ステージDにおいては、治療薬の見直し、補助人工心臓、心臓移植、緩和ケアなどを勧めるアルゴリズムになっている。

神経体液性因子の活性化抑制の重要性

ガイドラインでは、HFrEFの原因は、非虚血性の拡張型心筋症と虚血性心筋症に大別できるとしたうえで、「これらの疾患においては交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系が賦活化され、進行性の左室拡大と収縮性の低下、すなわちリモデリングが生じ、死亡、心不全の悪化などのイベントにつながると考えられている」と説明している。実際、多くの臨床試験によって、神経体液性因子の活性化を抑制するACE阻害薬/ARB、MRAなどのRAA系抑制薬やβ遮断薬が、軽症から重症までのHFrEF患者の予後を改善することが検証されており、ガイドラインではこれら神経体液性因子の活性化を抑制する薬剤が、HFrEFに対する治療薬としてクラスIで推奨されている[3]。

MRAについては、EFが35%未満の有症状例に対し、禁忌がないかぎり全例に投与することが推奨されている。ただし、MRAの主な副作用として腎機能低下や高カリウム血症などが挙げられており、MRA開始後3日目、1週間後、以後3ヵ月後までは毎月血清カリウム値とクレアチニン値を測定することが望ましい。定期的な検査を実施し、個々の状態に応じて適宜、用法・用量の調節を行うことで、副作用の発生を抑えることができると考えられる。

なお、最近は新しい作用機序の心不全治療薬としてアンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬（ARNI）やIfチャネル阻害薬イバブラジンなどがわが国でも臨床使用されるようになり、治療薬の選択肢は広がっている。これらの知見を踏まえたガイドラインのフォーカスアップデートは、2021年3月に日本循環器学会や日本心不全学会のホームページ上で公開される予定になっている。一方で、HFpEFに対する治療法はいまだに確立されておらず、病態のさらなる解明と予後を改善する薬物療法の開発などが急務の課題となっている。

心不全患者は高齢者が多く、複数の併存疾患を抱えていることも多い。そのため、多剤服用による服薬過誤、服薬アドヒアランス低下が懸念されるが、多職種による連携で様々な問題を解消し、薬物治療の効果を最大化することも重要なポイントの1つである。

1) Yasuda S, et al. Circulation. 2018; 138: 965-967
2) Mamas MA, et al. Eur J Heart Fail. 2017; 19: 1095-1104
3) 日本循環器学会/日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)

講演2

今求められる心不全チーム医療の在り方とは

佐藤 幸人氏 兵庫県立尼崎総合医療センター 循環器内科長

心不全におけるチーム医療の重要性

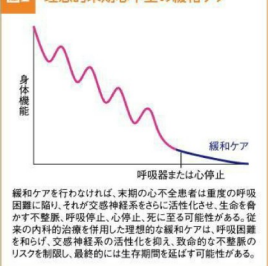
日本循環器学会と日本脳卒中学会が2016年に策定した「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画」[1]では、脳卒中と循環器病の多くは完治することなく再発を繰り返して死に至ることから、急性期ばかりでなく回復期から慢性期、要介護期に至るまでのシームレスな医療と介護の体制の構築が重要であるとし、従来型の医師中心の医療から多職種によるチーム医療の必要性を指摘している。

心不全治療においても多職種によるチーム医療は重要であり、わが国のガイドラインでは、心不全患者の病態・病期などに応じて多職種が病診連携のもとで継続的なチーム医療（病院・地域・在宅など）を実践することが重要であるとしている[2]。特に、再入院の回避には、多職種によるガイドラインに沿った治療介入が重要となる。欧米で実施された心不全患者を対象としたIMPROVE HF試験では、日常診療の中でガイドライン推奨治療の遵守率に大きな施設間格差があることが示されたが[3]、同試験において遵守すべき項目を厳選してWebベースで各種ツールと注意喚起機能を用いると、経年的にガイドライン遵守率が上昇し、予後が改善することが報告されている[4,5]。

図1 兵庫県立尼崎総合医療センターの心不全チームメンバーとその仕事

佐藤幸人, CARDIAC PRACTICE. 2016; 27: 23-26 より作図

図2 理想的末期心不全の緩和ケア

緩和ケアを行わなければ、末期の心不全患者は重度の呼吸困難に陥り、それが交感神経系をさらに活性化させ、生命を脅かす不整脈、呼吸停止、心停止、死に至る可能性がある。従来の内科的治療を併用した理想的な緩和ケアは、呼吸困難を和らげ、交感神経系の活性化を抑え、致命的な不整脈のリスクを制限し、最終的には生存期間を延ばす可能性がある。

Sato Y. J Cardiol. 2015; 66: 181-188

さらに、患者自身がチーム医療の中心になることが大切であり、患者の適切なセルフケアは心不全増悪の予防に重要な役割を果たすことになる。そのため、わかりやすい患者啓発資材なども必要であり、日本心不全学会からは「心不全手帳」が発行されている。この心不全手帳は、心不全の治療や日々の生活に関する患者向けのガイドや患者自身が日々の体調の変化や服薬・運動状況などを記録するためのページのほかに、多職種の医療スタッフのためのページも設けられており、チーム医療による地域連携にも活用できるようになっている。

急性期と退院時におけるチーム医療

社会の高齢化を背景に、わが国では心不全患者の増加が懸念されている。心不全患者の多くは高齢で、独居や要介護などの社会的な問題を抱える場合も多いため、今後は多職種による社会的介入が必要な心不全患者が著増することが予想される。そこで、チーム医療の方向性としては、超急性期からの早期退院を目指した介入と、在宅からの再入院回避や在宅看取りなどが重要だと考えられる。

当院においても、医師、看護師、薬剤師、心臓リハビリテーションスタッフ、医療ソーシャルワーカー、管理栄養士などにより心不全チームが構築され(図1)[6]、集中治療(CCU)から外来まで継続した多職種チームによる介入を実施している。具体的には、心不全患者がCCUに入院すると毎朝多職種チームによるカンファレンスを行い、多職種による介入がスタートする。これにより、非常に早い段階から経腸栄養や心臓リハビリテーション、退院調整などに対するチームによる介入が実施され、これが早期離床につながり、在院日数の短縮に大きく貢献しているものと思われる。

また、当院では退院後の外来通院時に、うっ血症状の悪化により入退院を繰り返す心不全患者を対象に多職種チームによる外来点滴を行っており、これは入院回数の減少に貢献している。

さらに、心不全チーム医療の一環として取り組むべき重要な事項として緩和ケアが挙げられる。従来、緩和ケアは、呼吸困難や痛みの改善、QOLの改善などに主体が置かれ、生命予後の改善を目的とするものではないと考えられてきた。しかし、適切な緩和ケアにより、呼吸困難が緩和すれば呼吸停止による死亡が防止され、致死性不整脈が減少すれば心臓突然死を防ぐことで結果的に延命できる可能性があると考えられる(図2)[7]。緩和ケアのタイミングや方法については個々の患者に応じて、家族や多職種を含む関係者が慎重に検討すべき事項であり、医学的検討だけでなく社会的、倫理的な配慮も求められている。

1) 日本脳卒中学会 / 日本循環器学会. 脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画(2016年12月) http://www.j-circ.or.jp/five_year/files/five_year_plan.pdf
2) 日本循環器学会 / 日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)
3) Fonarow GC, et al. Circ Heart Fail. 2008; 1: 98-106
4) Fonarow GC, et al. Circulation. 2010; 122: 585-596
5) Fonarow GC, et al. Circulation. 2011; 123: 1601-1610
6) 佐藤幸人, CARDIAC PRACTICE. 2016; 27: 23-26
7) Sato Y. J Cardiol. 2015; 66: 181-188

講演3

チーム医療を促進させるために
—看護師の視点から(心不全療養指導士を含む)—

仲村 直子氏　神戸市立医療センター中央市民病院 慢性疾患看護専門看護師

心不全チーム医療における看護師の役割

心不全は、急性増悪による入退院を繰り返すうちに、徐々に心機能は低下し、最終的には死に至る進行性の病気であると言われている。そのため、わが国のガイドラインでは、心不全の再入院、進行を防ぐためには、多職種による疾病管理、患者教育が推奨されている[1]。疾病管理プログラムの具体的な内容としては、心不全に関する知識、セルフモニタリング、増悪時の対応、治療に対するアドヒアランス、塩分・水分管理、栄養管理、心理的な支援などが挙げられる(表1)。

心不全の疾病管理において、チーム医療が重要であることは周知の事実であり、チームに看護師は必ず参加している。しかし、チーム医療における看護師の役割は何かと問われると、簡単に答えられない。以前は、「看護師が一番患者の近くにいる」「患者の生活を見ているのは看護師である」と自信を持って答えていたが、チーム医療が発展していく中で、看護師ならではの役割を言葉にすることが難しくなったように感じる。リハビリテーションスタッフは毎日患者に介入し、運動、活動の視点で患者の生活を捉えており、看護師が聴けない話を聴いていることも多い。管理栄養士も食事、栄養という視点で専門的に患者の生活改善に介入をしている。薬剤師は、薬の作用、併用による影響などの高度な専門知識で治療をサポートしている。チーム医療が発展するまでは、看護師がこれらの役割を全て一手に引き受けていた。それがチーム医療という名のもとに、専門家にそれぞれの役割が分担されるようになると、看護師ならではの専門性、役割とは何かと、自信を持って言えなくなっている。

ただ看護に専門性がないかというと、その点に関しては「No」と自信を持って言える。そして、看護師がいないとチーム医療は成り立たないとも感じる。看護師はチーム医療全般を担う必要があった時代から、チーム医療全般の知識を学び、実践できるように教育を受けているため、各職種の役割を理解する存在である。そのため、看護師は医師、理学療法士、管理栄養士、薬剤師、公認心理師など多職種のチーム医療を円滑に行うためのコーディネートの役割を担うことができると考える。

心不全療養指導の実際

実際に看護師が心不全療養指導を行った症例をいくつか紹介する。リウマチ性僧帽弁狭窄症に対して僧帽弁置換術を受け、30年以上経過し、肺高血圧を来していた高齢患者A氏。この1、2年で心不全での入退院を繰り返すようになった。右心不全を主体とする病態であり、水分・塩分制限と体重測定による体うっ血の自覚と管理が重要であった。訪問看護や宅配食の導入を試みたが、すぐに体重増加を来す状況であった。訪問看護師からの情報や外来面談での会話から認知機能低下が疑われた。宅配食以外にも自分で総菜を買って食べてしまい、水分制限も守れなかったため、医師と相談し、利尿薬による管理を強化することにして、訪問看護師が体重に合わせて利尿

表1 心不全における主な疾病管理プログラム

教育内容	項目および具体的な支援方法
心不全に関する知識	定義、原因、症状、病みの軌跡、重症度の評価、検査内容、増悪の誘因、合併疾患、薬物治療、非薬物治療
セルフモニタリング	必要性とスキル、患者手帳の活用
増悪時の対応	増悪時の症状と評価、医療者への連絡方法
治療に対するアドヒアランス	薬効、服薬方法、治療に関する生活上の注意事項
感染予防とワクチン接種	インフルエンザ、肺炎予防
塩分・水分管理	重症心不全患者の飲水制限、塩分6g未満
栄養管理	バランスの良い食事の必要性、合併症を考慮した食事内容
アルコール、禁煙	過度な飲酒の回避、禁煙
身体活動、入浴	安定期、症状悪化時の身体活動と安静
旅行	高温多湿な地域を避ける、身体活動量の増加
心理的支援	ストレスマネジメント
定期的な受診	必要性の理解、症状増悪時の医療機関へのアクセス方法

仲村直子氏提供

表2 心不全療養指導士の役割

- 心不全の発症・進展の予防の重要性を理解し、その予防や啓発のための活動に参画することができる。
- 心不全の概念や病態、検査、治療について理解し、それをもとに病状などを把握することができる。
- 心不全の進展ステージに応じた予防・治療を理解し、基本的かつ包括的な療養指導を実施することができる。
- 医療機関あるいは地域での心不全に対する診療において、医師やほかの医療専門職と円滑に連携し、チーム医療の推進に貢献することができる。
- 心不全患者の意思決定支援と緩和ケアに関する基本的知識を有している。

筒井裕之, ほか. Cardioangiology. 2019; 86: 107-113

薬の管理を行った。配薬すれば飲み忘れなく飲めていたため、6ヵ月再入院を防ぐことができた。

初回心不全で入院した壮年期の男性患者B氏。心不全治療後、精査を行い、拡張型心筋症と診断され、心不全治療薬の内服が開始された。低心機能であり、心臓リハビリテーションでは活動制限が必要とされ、増悪時の早期発見、受診のため体重や血圧などのセルフモニタリングの指導、塩分制限の必要性が説明された。退院後、B氏に体調を確認すると、階段や坂道で息切れは生じているものの、日常生活はゆっくりであるが無理なく送れるようになっていた。内服も継続し、セルフモニタリングも行えていた。1年後には心機能が回復し、坂道や階段でも息切れは生じなくなっており、この時点で自ら休息をとることができるようになっていたため、活動制限は解除した。

このように病期や病態、年齢によって必要な療養行動は異なるため、心不全の病態を踏まえ、また経過を追って療養指導を行う必要がある。

心不全療養指導士に求められる役割

超高齢化社会を迎え、長年心疾患とともに生きてきた患者だけではなく、加齢に伴う心機能の低下で後期高齢者になって初めて心不全を来す患者が増えることが予測される。先に述べたように、心不全は様々な病態、病期があり、同じような療養指導をしていても疾病管理はうまくいかない。年齢や病態、病期に合わせて、療養指導することが重要と考える。心不全療養指導士は、急性期病院から地域まで、心不全患者を支えるあらゆる場において、携わる医療福祉関係者が、きちんとその患者の病態を把握し、適切な療養指導ができることが重要である(表2)[2]。そして、心不全療養指導全般の知識を得ることで、心不全チーム医療の要となることが求められている。

1) 日本循環器学会/日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)
2) 筒井裕之, ほか. Cardioangiology. 2019; 86: 107-113

講演4

高齢心不全患者に対する運動療法の有用性
―理学療法士の観点から―

内山 覚氏 医療法人社団 誠馨会 新東京病院

心不全患者に対する運動療法の効果

心不全患者に対する運動療法は、心不全のステージAからステージCまで広く効果的で、標準的な治療として位置づけられている。高齢者を含む心不全患者に対し、8週間以上の運動療法を実施した9つのRCT(運動療法群:平均年齢60.5歳、395人、対照群:同59.7歳、406人)を分析したメタアナリシスでは、運動療法は死亡率を減少させることが示されている[1]。

高齢心不全患者に対する適度な運動は、運動耐容能を増して日常生活中の症状を改善し、QOLを高めるだけでなく、ADLの維持・拡大にも有効であると考えられ、介護側の負担軽減にもつながると思われる。このため、運動療法を含む包括的心臓リハビリテーションは、慢性心不全の治療や予防を目的とした多職種チームによる疾患管理の一環として、今後もさらに重要性が増すと考えられる。

心不全患者の再入院の主な要因としては、うっ血の増悪、感染・腎不全・貧血・糖尿病・COPDなどの非心臓性併存疾患、薬物治療および非薬物治療に対するアドヒアランス不良などが考えられる。また、特に高齢の心不全患者の長期予後の規定する因子としては、サルコ

ペニアやフレイルがある。このため、再入院リスクの高い併存疾患を有する高齢の心不全患者に対しては、退院後の外来や在宅において「QOL向上・運動耐容能向上」と「再入院防止・要介護化防止」を目指し、併存疾患を含めた全身的な疾病管理とサルコペニアやフレイルを予防する運動介入が重要であることが、わが国のガイドラインにおいても指摘されている[2]。

再発防止を目指す心臓リハビリテーション

心臓リハビリテーションが一般のリハビリテーションと異なるのは、これが単なる運動療法や理学療法ではなく、再発防止を大きな目的の1つとしていることにある。患者が自身の病態を知ることから始まり、自己管理は入院中の指導だけで実践していくことは困難であることから、退院後もしばらくは通院してもらい、運動療法、リスク因子の管理、精神面のケアなどを行うことになる。なお、心臓リハビリテーションでは、患者ひとりに対して、医師、理学療法士、看護師、薬剤師、管理栄養士など多職種が関わることが特徴となっている。

運動療法におけるトレーニング様式には、一般的な有酸素トレーニングに加え、レジスタンストレーニングやインターバルトレーニングがある。レジスタンストレーニングは骨格筋の筋力、筋持久力、筋量を増す効果がある。筋力の低下した慢性心不全患者が低強度レジスタンストレーニングに取り組めば、大筋群の筋力が増し、上下肢を用いる日常労作が容易になりQOLが改善する。また、作業骨格筋の相対的運動強度が低下することによって血圧や心拍数の上昇が抑えられ、心血管系への負荷が減ずるとされている[2]。このため、デコンディショニングを有する患者や筋力水準が低い高齢者、ならびにサルコペニアやフレイルを有する患者はレジスタンストレーニングの有効性が高いと考えられている[3)-7)]。一方、有酸素インターバルトレーニングによる最大酸素摂取量の改善効果なども指摘されている[8)]。

心臓リハビリテーションの具体的な流れとしては、まず急性期における入院治療中は運動に対する心臓の反応を確認し、退院に向けた日常動作を安全に獲得することを目指している。退院後の回復期には、定期的な通院により心肺運動負荷試験（CPX）や運動療法を実施し、さらに維持期には運動施設での運動療法や屋外での自主的な運動療法を継続するよう指導している（図1）。ただし、高齢心不全患者は外来での通院型心臓リハビリテーションに通うことが難しいことも多いため、在宅でいかに活動性を維持できるかが重要になる。

1) Piepoli MF, et al. BMJ. 2004; 328: 189
2) 日本循環器学会 / 日本心不全学会．急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）
3) Conraads VM, et al. Eur Heart J. 2004; 25: 1797-1805
4) Beckers PJ, et al. Eur Heart J. 2008; 29: 1858-1866
5) Feiereisen P, et al. Sports Exerc. 2007; 39: 1910-1917
6) Jewiss D, et al. Int J Cardiol. 2016; 221: 674-681
7) Vigorito C, et al. Eur J Prev Cardiol. 2017; 24: 577-590
8) Haykowsky MJ, et al. Am J Cardiol. 2013; 111: 1466-1469

図1　心臓リハビリテーションの流れ

日本理学療法士協会 理学療法ハンドブック シリーズ4（心筋梗塞・心不全）より作図

Closing Remarks

筒井 裕之氏　国立大学法人九州大学大学院医学研究院 循環器内科学 教授

わが国における心不全患者は今後もさらに増加が続くことが予想されているため、生活習慣の改善などを含めた予防策が重要となっている。そこで、ガイドラインにおいても心不全未発症段階のステージA、Bが示され、予防対策の必要性が強調されている。また、ステージC、Dでは症状を抑えるとともに、再発・再入院を防ぐ治療が望まれる。

しかし、心不全患者の高齢化が進んでいるため、多病、フレイル、認知症などが心不全診療を困難にする大きな要因となっている。こうした要因を1つひとつ解決していき、治療効果を高めるためには、多職種によるチーム医療が欠かせない。

チーム医療では構成メンバーの円滑なコミュニケーションが重要となるが、チームが最大限のパフォーマンスを発揮するには、心不全診療における共通の“言語”を持つ必要がある。心不全療養指導士は、この共通の“言語”を身に着け、心不全診療を担う多職種チームの中で大きな役割を果たすことが期待されている。さらに、わが国で脳卒中・循環器病対策基本法が制定されたことを受け、医療提供体制の整備という観点においても、心不全療養指導士が重要な役割を果たすと考えられる。

選択的アルドステロンブロッカー

処方箋医薬品[注]

セララ®錠 25mg 50mg 100mg

日本薬局方　エプレレノン錠　薬価基準収載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号		872149	薬価基準収載	2007年9月
承認番号	25mg	21900AMY00033	販売開始	2007年11月
	50mg	21900AMY00031	再審査結果	2017年12月
	100mg	21900AMY00032	国際誕生日	2002年9月27日
承認年月日		2007年7月31日	効能追加	2016年12月

貯法：室温保存　有効期間：3年

販売名	和名	セララ®錠 25mg・50mg・100mg
	洋名	Selara® Tablets 25mg・50mg・100mg
一般名	和名	エプレレノン
	洋名	Eplerenone

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 高カリウム血症の患者もしくは本剤投与開始時に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えている患者［高カリウム血症を増悪させるおそれがある。］

2.3 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/分未満）のある患者［9.2.1参照］

2.4 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者［9.3.1参照］

2.5 カリウム保持性利尿薬を投与中の患者［10.1参照］

2.6 イトラコナゾール、リトナビル及びネルフィナビルを投与中の患者［10.1参照］

〈高血圧症〉

2.7 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者［高カリウム血症を誘発させるおそれがある。］

2.8 中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス50mL/分未満）のある患者［9.2.3参照］

2.9 カリウム製剤を投与中の患者［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	セララ錠 25mg	セララ錠 50mg	セララ錠 100mg
有効成分（含量）	1錠中 日局　エプレレノン （25.00mg）	1錠中 日局　エプレレノン （50.00mg）	1錠中 日局　エプレレノン （100.00mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三二酸化鉄	乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	外形			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
セララ錠 25mg	NSR 25	Pfizer		Pfizer NSR25	黄色 フィルムコート錠
	直径 5.6mm	厚さ 3.3mm	重量 0.09g		
セララ錠 50mg	NSR 50	Pfizer		Pfizer NSR50	淡赤色 フィルムコート錠
	直径 7.1mm	厚さ 4.0mm	重量 0.18g		
セララ錠 100mg	NSR 100	Pfizer		Pfizer NSR100	赤色 フィルムコート錠
	直径 9.5mm	厚さ 4.5mm	重量 0.35g		

4. 効能又は効果

〈セララ錠25mg・50mg・100mg〉

高血圧症

〈セララ錠25mg・50mg〉

下記の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、β遮断薬、利尿薬等の基礎治療を受けている患者

慢性心不全

6. 用法及び用量

〈高血圧症〉

通常、成人にはエプレレノンとして1日1回50mgから投与を開始し、効果不十分な場合は100mgまで増量することができる。

〈慢性心不全〉

通常、成人にはエプレレノンとして1日1回25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に1日1回50mgへ増量する。

ただし、中等度の腎機能障害のある患者では、1日1回隔日25mgから投与を開始し、最大用量は1日1回25mgとする。

なお、血清カリウム値、患者の状態に応じて適宜減量又は中断する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 CYP3A4阻害薬と併用する場合には、本剤の投与量は1日1回25mgを超えないこと。［10.2、16.7.2参照］

〈高血圧症〉

7.2 本剤の投与中に血清カリウム値が5.0mEq/Lを超えた場合には減量を考慮し、5.5mEq/Lを超えた場合は減量ないし中止し、6.0mEq/L以上の場合には直ちに中止すること。

〈慢性心不全〉

7.3 中等度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/分以上50mL/分未満）のある患者においては、1日1回隔日25mgから投与を開始し、血清カリウム値、患者の状態に応じて、投与開始から4週間以降を目安に1日1回25mgへ増量する。なお、最大用量は1日1回25mgとすること。臨床試験で使用されたeGFRに基づく調節については「17.1.13、17.1.14臨床成績」を参照すること。

7.4 定期的に血清カリウム測定を行い、表に従って用法・用量を調節すること。［8.1、11.1.1参照］

表　血清カリウム値による用法・用量調節

血清カリウム値 mEq/L	用法・用量調節
5.0未満	50mg1日1回の場合：維持 25mg1日1回の場合：50mg1日1回に増量 25mg隔日の場合：25mg1日1回に増量
5.0～5.4	維持
5.5～5.9	50mg1日1回の場合：25mg1日1回に減量 25mg1日1回の場合：25mg隔日に減量 25mg隔日の場合：中断
6.0以上	中断

中断後、血清カリウム値が5.0未満に下がった場合は、25mg隔日にて再開することができる。

8. 重要な基本的注意

8.1 高カリウム血症があらわれることがあるので、血清カリウム値を原則として投与開始前、投与開始後（又は用量調節後）の1週間以内及び1ヵ月後に観察し、その後も定期的に観察すること。［7.4、11.1.1参照］

8.2 肝機能異常がみられることがあるので、投与開始後1ヵ月を目処に肝機能検査値を観察し、その後も定期的に観察すること。

8.3 低ナトリウム血症があらわれることがあるので、血清ナトリウム値を定期的に観察すること。

8.4 降圧作用に基づくめまい等があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈慢性心不全〉

9.1.1 微量アルブミン尿又は蛋白尿を伴う糖尿病患者

より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

〈効能共通〉

9.2.1 重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/分未満）のある患者

投与しないこと。高カリウム血症を誘発させるおそれがある。［2.3参照］

9.2.2 軽度の腎機能障害のある患者

より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある。

〈高血圧症〉

9.2.3 中等度以上の腎機能障害（クレアチニンクリアランス50mL/分未満）のある患者

投与しないこと。高カリウム血症を誘発させるおそれがある。［2.8参照］

〈慢性心不全〉

9.2.4 中等度の腎機能障害のある患者

より頻回に血清カリウム値を測定すること。高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある。

9.3 肝機能障害患者

〈効能共通〉

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類クラスCの肝硬変に相当）のある患者

投与しないこと。高カリウム血症等の電解質異常が発現するおそれがある。［2.4参照］

9.3.2 軽度～中等度の肝機能障害のある患者

高カリウム血症等の電解質異常の発現頻度が高まるおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。妊娠ラット及びウサギにエプレレノンを経口投与した試験において、胎児に移行することが確認された。この時、催奇形性はみられなかったが、ウサギでは早期吸収胚数の増加が認められた。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトにおける本剤の乳汁中移行性については不明である。分娩後の哺育中ラットに^{14}C-エプレレノンを経口投与した後の放射能は乳汁に移行することが報告されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 一般に過度の降圧は好ましくないとされている。脳梗塞等が起こるおそれがある。

9.8.2 より頻回に血清カリウム値を測定すること。一般的に腎機能が低下していることが多く、高カリウム血症のリスクが高まるおそれがある。

10. 相互作用

本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4で代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

〈効能共通〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム保持性利尿薬 スピロノラクトン（アルダクトンA） トリアムテレン（トリテレン） カンレノ酸カリウム（ソルダクトン） ［2.5参照］	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
イトラコナゾール（イトリゾール） リトナビル（ノービア） ネルフィナビル（ビラセプト） ［2.6、16.7.1参照］	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがある。	強力なCYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する。

〈高血圧症〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 塩化カリウム(塩化カリウム、スローケー) グルコン酸カリウム(グルコンサンK) アスパラギン酸カリウム(アスパラカリウム、アスパラ) ヨウ化カリウム(ヨウ化カリウム) 酢酸カリウム(酢酸カリウム) [2.9参照]	血清カリウム値が上昇するおそれがある。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

〈効能共通〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE阻害薬 カプトプリル エナラプリルマレイン酸塩 リシノプリル水和物等 アンジオテンシンII受容体拮抗薬 ロサルタンカリウム カンデサルタンシレキセチル バルサルタン等 アリスキレンフマル酸塩 シクロスポリン タクロリムス水和物 ドロスピレノン	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。
CYP3A4阻害薬 クラリスロマイシン エリスロマイシン フルコナゾール サキナビルメシル酸塩 ベラパミル塩酸塩等 [7.1、16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、血清カリウム値の上昇を誘発するおそれがあるので、血清カリウム値をより頻回に測定するなど十分に注意すること。	CYP3A4阻害薬は本剤の代謝を阻害する。
CYP3A4誘導薬 デキサメタゾン フェニトイン リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール等 セイヨウオトギリソウ(St.John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [16.7.4参照]	本剤の血漿中濃度が減少するおそれがある。本剤投与時は、これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないことが望ましい。	これらの薬剤及びセイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素により、本剤の代謝が促進されるおそれがある。
リチウム製剤 炭酸リチウム	利尿薬又はACE阻害薬との併用により、リチウム中毒を起こすことが報告されているので、血中リチウム濃度に注意すること。	明確な機序は不明であるが、ナトリウムイオン不足はリチウムイオンの貯留を促進するといわれているため、ナトリウム排泄を促進することにより起こると考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛薬 インドメタシン等	カリウム保持性利尿薬との併用により、その降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症の発現が報告されている。	明確な機序は不明であるが、プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。 危険因子：腎機能障害
ミトタン	ミトタンの作用を阻害するおそれがある。	ミトタンの薬効を類薬(スピロノラクトン)が阻害するとの報告がある。

〈慢性心不全〉

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カリウム製剤 塩化カリウム グルコン酸カリウム アスパラギン酸カリウム ヨウ化カリウム 酢酸カリウム等	血清カリウム値が上昇する可能性があるので、血清カリウム値を定期的に観察するなど十分に注意すること。	カリウム貯留作用が増強するおそれがある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 高カリウム血症(高血圧症の場合(1.7%)、慢性心不全の場合(7.3%))[7.4、8.1参照]

11.2 その他の副作用

〈高血圧症〉

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
血液およびリンパ系障害			貧血、溢血斑
代謝および栄養障害	高尿酸血症	高トリグリセリド血症	高血糖、口渇、痛風、高カルシウム血症、脱水、糖尿病悪化、低ナトリウム血症、食欲亢進
精神障害			不眠症、うつ病、神経過敏、不安
神経系障害	頭痛、めまい		異常感覚、起立性低血圧、傾眠、知覚減退、眩暈、片頭痛、失神、健忘
心臓障害		心悸亢進	頻脈、期外収縮、不整脈、狭心症
血管障害			低血圧、脳血管障害
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳、感冒症状・上気道感染	呼吸困難、咽頭炎、鼻炎、副鼻腔炎、鼻出血、喘息・喘鳴
胃腸障害	嘔気、消化不良	下痢、腹痛、便秘	嘔吐、口内乾燥、胃食道逆流、鼓腸放屁、味覚倒錯
肝胆道系障害			脂肪肝、肝機能異常
皮膚および皮下組織障害		発疹、多汗	そう痒症、皮膚疾患、蕁麻疹、皮膚乾燥、血管神経性浮腫
筋骨格系および結合組織障害	筋痙攣		関節痛、筋痛、四肢疼痛、背部痛、筋脱力、攣縮
腎および尿路障害		頻尿	多尿、蛋白尿、夜間頻尿、血尿、尿路感染
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	末梢性浮腫、無力症、胸痛	潮紅、ほてり、疼痛、倦怠感
臨床検査	ALT上昇、γ-GTP上昇、AST上昇	CK上昇、BUN上昇	ECG異常、血中クレアチニン上昇、単球増多、コレステロール増加、尿比重減少、Al-P上昇、好酸球増多、プロトロンビン減少、尿比重増加、リンパ球増多、好塩基球増多、LDH上昇、白血球増多、尿糖、ビリルビン増加、ヘモグロビン増加
眼障害			眼痛、視覚異常、眼球乾燥、霧視
耳および迷路障害			耳鳴
生殖系および乳房障害		勃起障害	女性化乳房、リビドー減退、月経異常

〈慢性心不全〉

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症			限局性感染、ウイルス感染、耳感染、上気道感染	咽頭炎
血液およびリンパ系障害			貧血	好酸球増加症
内分泌障害				甲状腺機能低下症
代謝および栄養障害			脱水、痛風、高尿酸血症、食欲減退、高カルシウム血症、糖尿病、高トリグリセリド血症、低ナトリウム血症	高コレステロール血症
精神障害			不眠症、うつ病	
神経系障害	めまい	頭痛	失神、感覚鈍麻、末梢性ニューロパチー、記憶障害	
心臓障害		心不全増悪	動悸、徐脈、心室細動、心房細動、頻脈	左室不全
血管障害	低血圧		起立性低血圧、静脈障害	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難、咳嗽	
胃腸障害		腹痛、嘔気	下痢、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口内炎、便秘、口内乾燥、放屁	
肝胆道系障害			肝機能異常	胆嚢炎
皮膚および皮下組織障害		そう痒症	多汗症、発疹	血管浮腫
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛、筋痙縮	背部痛	
腎および尿路障害	腎機能障害	腎不全	頻尿、慢性腎臓病	
一般・全身障害および投与部位の状態		疲労	疼痛、倦怠感、胸痛、発熱	無力症
臨床検査		血中クレアチニン増加、BUN上昇	上皮成長因子受容体減少、糸球体濾過率減少、体重増加	血中ブドウ糖増加
耳および迷路障害			耳鳴	
生殖系および乳房障害			女性化乳房	
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)			膀胱新生物	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

21. 承認条件

〈セララ錠25mg・50mg〉
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈セララ錠25mg〉100錠[10錠(PTP)×10]
〈セララ錠50mg〉100錠[10錠(PTP)×10]、700錠[14錠(PTP)×50]、500錠(瓶)
〈セララ錠100mg〉100錠[10錠(PTP)×10]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター　〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467　FAX 03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

2019年9月改訂(第1版)の添付文書より

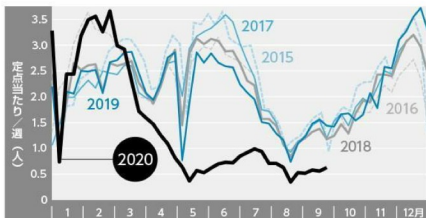
●詳細は添付文書をご参照ください。
●禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

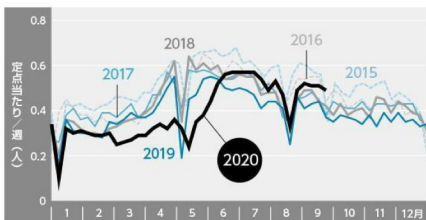
SEL73K002B
2020年9月作成

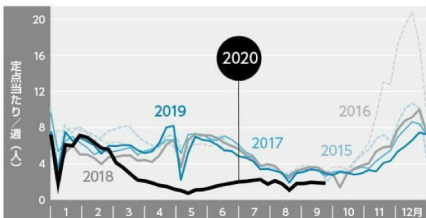
多くの感染症で過去最低を継続

手足口病と伝染性紅斑は異例の少なさ

A群溶血性レンサ球菌咽頭炎

A群溶血性レンサ球菌咽頭炎の第38週の定点当たり報告数は0.63人だった。前週から増加したものの、過去5年の同時期と比べて最も少ない。定点当たり報告数が多い都道府県は、鳥取県（2.79）、宮崎県（1.72）、長崎県（1.70）など。

突発性発疹

年間を通して患者報告数がほぼ一定している突発性発疹。第34週の報告数は0.49人で、前週から減少した。定点当たり報告数が多い都道府県は、宮崎県（0.97）、福島県（0.96）、山形県（0.86）など。

感染性胃腸炎

感染性胃腸炎の第38週の報告数は1.84人で、過去5年の同時期と比較するとやや少ない。定点当たり報告数が多い都道府県は香川県（3.82）、宮崎県（3.47）、鹿児島県（3.32）など。

ロタウイルス感染性胃腸炎

PICK UP

ワクチンが10月から定期接種に

2020年10月1日、ロタウイルスワクチンの定期接種が開始された。Hibワクチン、肺炎球菌ワクチンとの同時接種が可能で、今回の定期接種化により、2020年8月生まれ以降の乳児が定期接種の対象となる。

これまでは任意接種にかかる費用の高さが問題視されており、定期接種化を求める声が多く上がっていた。定期接種化されたことで、接種率の向上が期待される。

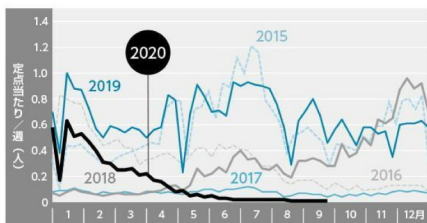
ロタウイルスはレオウイルス科のロタウイルス属に所属し、乳幼児の急性胃腸炎の主要な原因病原体として知られる。基本再生産数（R0）が28〜191と感染力が極めて高く、5歳までにほぼ全ての乳幼児が感染すると言われている。

ロタウイルスの主な感染経路は糞口感染で、小腸の腸管上皮細胞に感染することで微絨毛の配列の乱れや欠落などの組織病変を起こし、下痢や吐き気、嘔吐、発熱などを生じる。通常は自然に治癒するが、脱水が進むとショックや電解質異常が起こり、時には死に至ることもある。

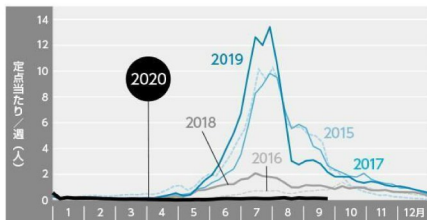
現在、国内で承認されているロタウイルスワクチンは2種類あり、いずれも複数回接種の経口生ワクチンだ。1価の「ロタリックス」は生後6〜24週の間に2回、5価の「ロタテック」は生後6〜32週の間に3回接種する。生後15週以降の初回接種は原則として推奨されておらず、接種期間を過ぎてからの接種もできない。生後15週以降では、初回接種後7日以内の腸重積症の発症リスクが高まる可能性があるからだ。

両ワクチンとも同等の効果が確認されており、いずれもロタウイルス胃腸炎の約80％を予防し、重症に限ると、その予防効果は約95％と報告されている。重症化の予防効果が高く、乳幼児の胃腸炎による入院を減らす効果が既に確認されている。

伝染性紅斑

昨年の同時期は感染者数が増加していた伝染性紅斑。だが、今年は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響を受けてか、例年よりも少ない報告数で推移している。定点当たり報告数が多い都道府県は埼玉県（0.09）、香川県（0.04）など。

手足口病

手足口病の第38週の定点当たり報告数は0.12だった。昨夏は猛威を振るった手足口病だが、今年は依然として報告数が0.2を下回っている。ただし、沖縄県（0.82）、鹿児島県（0.77）、岡山県（0.63）では定点当たり報告数が多くなっている。

I N T E R V I E W

血糖トレンドを考慮した2型糖尿病治療
—ゾルトファイ®配合注への期待—

西村 理明 氏
東京慈恵会医科大学
糖尿病・代謝・内分泌内科
主任教授

糖尿病患者の血糖コントロールにおいて、血糖の日内変動や日差変動を考慮に入れた血糖トレンドの「見える化」に重点を置いた治療が期待されている。こうした中、2019年9月に発売された国内初のインスリンとGLP-1受容体作動薬の配合剤であるゾルトファイ®配合注が注目されている。今回、2型糖尿病の管理における血糖トレンドの重要性や、ゾルトファイ®配合注の位置づけなどについて、東京慈恵会医科大学の西村理明氏にお話をうかがった。

血糖トレンドを把握することの重要性

2型糖尿病に対するインスリン治療の留意点として、症例ごとに血糖の日内変動や日差変動が異なることが挙げられます。CGM（Continuous Glucose Monitoring：持続血糖測定システム）で調べてみると、血糖の日内変動や日差変動の実態がよく理解できます。こうした血糖変動は、食事（量や内容など）や運動（タイミングが食後かどうかなど）によって大きく左右されます。そのため、HbA1c値が同じ値を示していても、ある人は無自覚の低血糖を発現していたり、別の人では食後高血糖の傾向が見られたりという違いが生じます。

HbA1cは血糖コントロールの指標として有用ですが、血糖値の平均を示すマーカーだと考えられます。そこで近年、HbA1cに加え、血糖値を「線（変動）」として捉える考え方である「血糖トレンド」が重視されるようになってきました。

CGMは、血糖値とほぼ同等と考えられる皮下の間質液中のグルコース値を持続的に測定する検査システムで、血糖トレンドを評価できる有用なツールとして開発されました。中には、患者が普段の生活の中でリアルタイムに血糖変動を見ることができる機器もあります。このように血糖トレンドの「見える化」というパラダイムシフトが、今、起きています。

持続的に得られた皮下間質液中のグルコース値の評価については、AGP（Ambulatory Glucose Profile）が解析手法として推奨されています。グルコース値70～180mg/dLを治療域（Target Range）とし、この範囲内の測定回数または時間をTIR（Time in Range）と呼びます。管理目標として、TIR>70%が推奨されており（1型を含む）、高齢者/ハイリスク者では>50%、妊娠例ではさらに異なる目標が設定されています[1)]。

このAGPで見る血糖トレンドの「見える化」によって、低血糖や高血糖を起こす可能性が高い時間帯や、血糖値の変動が大きい時間帯を把握できるようになり、TIRの中の時間をさらに増やすためには、どのような治療でどの薬剤を選択すべきか、ということも見えてきます。

血糖トレンドを踏まえた2型糖尿病治療

健康な人の膵臓は、常に少量の基礎インスリンを分泌しており、朝・昼・夜の3回の食事のたびにインスリンを追加分泌します。これまでのインスリン治療は、この生理的なインスリン分泌パターンを再現するには1回のBasalインスリンに超速効型を3回打つ1日4回の注射が基本でした。内因性のインスリン分泌が不足しているところを補充する、という考え方です。

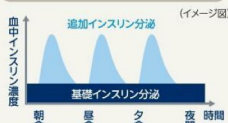
しかし膵臓にはインスリン分泌とグルカゴン分泌という2つの働きがあり、そのバランスを保つことで血糖値はコントロールされています。インスリンを打たなければならない2型糖尿病患者は膵臓の機能が落ちており、このバランスをインスリンの補充だけでコントロールするのが難しい人もいます。

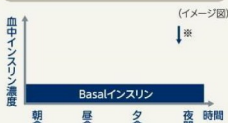
昨今、広く行われているBasalインスリン治療（±経口血糖降下薬）に、血糖依存的にグルカゴンの分泌を抑制するGLP-1受容体作動薬を併用すれば、食後血糖値の改善も期待でき、理想的なインスリン治療を目指すことができると考えられます（**図1**）。血糖トレンドの改善を目指した治療選択という視点に立つと、Basalインスリン製剤とGLP-1受容体作動薬を同時に使うことは理に適っていると言えます。

ゾルトファイ®配合注
Basalインスリン製剤とGLP-1受容体作動薬の配合剤

2019年9月、インスリン治療の新たな選択肢として、ゾルトファイ®配合注が登場しました。持効型溶解インスリンアナログ製剤インスリン デグルデク（IDeg）とヒトGLP-1アナログ製剤リラグルチド（Lira）を固定比率で配合したものです。1ドーズにIDeg 1単位、Lira 0.036mgの有効成

図1　より良い血糖コントロールを実現する理想的なインスリン治療

正常な人の生理的インスリン分泌パターン

正常な人のインスリン分泌は、空腹時や各食前の血糖値を制御する基礎インスリン分泌と、食後血糖を制御する追加インスリンに分類できます。

従来のBasalインスリン治療

※：Basalインスリン投与。投与のタイミングは使用する製剤によって異なります。

Basalインスリン治療(±経口血糖降下薬)は、持効型溶解または中間型インスリン製剤を1日1～2回注射し、基礎インスリン分泌の不足を補う治療法です。

Basalインスリン+GLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬が追加インスリン分泌を促進

※※：Basalインスリン+GLP-1受容体作動薬投与。投与のタイミングは使用する製剤によって異なります。

監修：西村理明氏

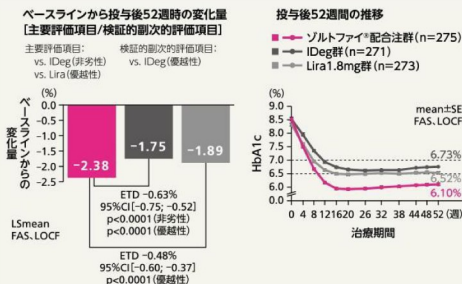
分が配合されています。Basalインスリンに GLP-1受容体作動薬を加えることで血糖依存的にインスリン分泌を促進し、相補的に2型糖尿病の病態の改善に影響を与えることが期待されます。

ゾルトファイ®配合注の臨床成績

ゾルトファイ®配合注の国内第3相臨床試験であるDUAL I Japan試験[2]では、経口血糖降下薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者(819例、平均年齢57.2歳、平均罹病期間9.41年、平均体重71.8kg、平均空腹時血糖値178.01mg/dL、平均HbA1c 8.45%)を、ゾルトファイ®配合注群(275例)、IDeg群(271例)、Lira1.8mg群(273例)に無作為に割り付け、前治療の経口血糖降下薬併用下で投与後52週におけるゾルトファイ®配合注の有効性と安全性を比較検討しました。

主要評価項目かつ検証的副次的評価項目であるHbA1cのベースラインから投与後52週までの平均変化量は、ゾルトファイ®配合注群−2.38%、IDeg群−1.75%、Lira1.8mg群−1.89%であり、ゾルトファイ®配合注群のHbA1c変化量は、IDeg群に対しては非劣性および優越性が、Lira1.8mg群に対しては優越性が認められました(すべて$p<0.0001$、共分散分析)。投与後52週間のHbA1cの推移を見ると、3群ともに投与開始後12週までに低下し、その後の投与期間ではその値が維持されました。投与後52週時の平均HbA1cは、ゾルトファイ®配合注群6.10%、IDeg群6.73%、Lira1.8mg群6.52%でした(図2)。

投与後52週時の1日のインスリン投与量は、ゾルトファイ®配合注群で27.7単位、IDeg群で34.8単位であり、両群間に有意な差が認められました(群間差の推定値−7.01単位、95%信頼区間[−10.52;−3.50]、$p<0.0001$、共分散分析)。また、Lira1.8mg群に割り付けられた患者は全例で1.8mgが投与されましたが、投与後52週時におけるゾルトファイ®配合注の投与量27.7ドーズに含有されるLiraとしての

図2　HbA1cの変化量(投与後52週)[主要評価項目/検証的副次的評価項目]と推移：DUAL I Japan試験(国内第3相臨床試験)

[対象] 前治療の経口血糖降下薬(メトホルミン、α-GI、TZD、SU、SGLT2阻害薬またはグリニド薬)による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人2型糖尿病患者819例

[方法] 前治療の経口血糖降下薬(投与量は変更せず)の併用下でゾルトファイ®配合注、IDegまたはLira1.8mgを投与する群のいずれかに1:1:1の比率で無作為に割り付けた。投与後52週におけるゾルトファイ®配合注、IDegおよびLira1.8mgの有効性および安全性を比較検討した。

[解析] 治療および前治療の経口血糖降下薬を固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量とした共分散分析モデル。ゾルトファイ®配合注の血糖コントロールにおける有効性の検証は、HbA1cのベースラインから投与後52週までの変化量の差の非劣性マージンを、ゾルトファイ®配合注とIDegの比較では0.3%、ゾルトファイ®配合注とLira1.8mgの比較では0.0%とすることで行った。

点線はADA/EASDのHbA1cの目標値<7.0%と、AACEのHbA1cの目標値≦6.5%を表す、IDeg：インスリン デグルデク、Lira：リラグルチド、α-GI：αグルコシダーゼ阻害薬、TZD：チアゾリジン薬、SU：スルホニルウレア薬、SGLT2阻害薬：ナトリウム-グルコース共輸送体2阻害薬、FAS：最大の解析対象集団、LOCF：last observation carried forward、CI：信頼区間、ETD：群間差の推定値、ADA：米国糖尿病学会、EASD：ヨーロッパ糖尿病学会、AACE：米国臨床内分泌学会

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社社内資料(NN9068-4183)(承認時評価資料)

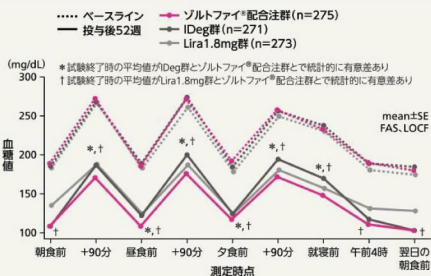
図3　9点血糖値プロファイル（SMBG）：DUAL I Japan試験（国内第3相臨床試験）

平均血糖値と平均食後血糖増加量のベースラインから投与後52週時の変化量［副次的評価項目］

	ゾルトファイ®配合注群	IDeg群	Lira 1.8mg群
平均血糖値（mg/dL）	−82.82	−69.22	−62.42
平均食後血糖増加量（mg/dL）	−13.39	−4.91	−18.29

平均血糖値：9点血糖値プロファイルの時間曲線下面積を台形法で算出し、測定時間で除した値
平均食後血糖増加量：3回の食事前後の値の差の平均値

mean
FAS、LOCF

［対象］・［方法］は図2を参照。
［解析］治療、前治療の経口血糖降下薬、時点、治療と時点の交互作用を固定効果、患者を変量効果とした線形混合モデル。
IDeg：インスリン デグルデク、Lira：リラグルチド、FAS：最大の解析対象集団、LOCF：last observation carried forward、SMBG：血糖自己測定

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社社内資料（NN9068-4183）（承認時評価資料）

投与量は約1.0mgでした。ゾルトファイ®配合注群でインスリン量が減っていること、投与量に違いがある中でHbA1cにおける優越性が示されたことが注目すべき点かと思います。

食事の前後などの9点の血糖値プロファイル（SMBG）を見ると、投与後52週時の各測定時点での血糖値は、IDeg群との比較では朝食前と午前4時を除きゾルトファイ®配合注群の血糖値が有意に低く、Lira1.8mg群との比較ではすべての時点の血糖値がゾルトファイ®配合注群で統計的に有意に低値でした（**図3**）。

ベースラインからの体重の平均変化量（参考情報）は、ゾルトファイ®配合注群+2.89kg、IDeg群+4.09kg、Lira1.8mg群−0.99kgでした。重大なまたは血糖値確定低血糖の単位時間あたりの発現件数は、ゾルトファイ®配合注群174.25件/100人・年、IDeg群331.92件/100人・年、Lira1.8mg群4.78件/100人・年でした。

DUAL I Japan試験における有害事象発現率は、ゾルトファイ®配合注群83.3%、IDeg群79.7%、Lira1.8mg群83.9%であり、副作用発現率はゾルトファイ®配合注群32.0%、IDeg群20.3%、Lira1.8mg群39.6%でした。主な副作用は、ゾルトファイ®配合注群では便秘22例、悪心9例、IDeg群では体重増加19例、Lira1.8mg群では便秘31例、悪心19例、下痢12例、リパーゼ増加、食欲減退各10例、消化不良9例などでした。重篤な副作用は、ゾルトファイ®配合注群で2例（胆嚢炎、低血糖各1例）、IDeg群で1例（低血糖性意識消失）、Lira1.8mg群で1例（自己免疫性膵炎）でした。投与中止に至った副作用としては、ゾルトファイ®配合注群で過体重2例、便秘、回転性めまい、裂傷、リパーゼ増加/アミラーゼ増加各1例、IDeg群で過体重、口の感覚鈍麻、体重増加各1例、Lira1.8mg群で胃腸障害、薬物性肝障害、自己免疫性膵炎、嘔吐各1例が確認されました。

SMBGによる9点血糖値プロファイルを見ると、ゾルトファイ®配合注は安定した血糖降下作用を示していますが、これはインスリン投与量を減らし、低血糖の発現を低く抑えた上での結果です。この点を踏まえると、2型糖尿病におけるインスリンとグルカゴンのバランスの破綻を是正する薬剤として、Basalインスリン製剤とGLP-1受容体作動薬という組み合わせは相性が良いと感じます。

今後のインスリン治療とゾルトファイ®配合注への期待

1日1回投与で平均血糖値だけではなく食後血糖値の改善も期待できる点や、1ドーズ刻みで用量調節が可能なゾルトファイ®配合注の持つ利便性の高さは、従来のBasalインスリン製剤を必要とする2型糖尿病患者にとってもメリットがあります。

また、インスリン量を抑えることができれば、体重増加への懸念や低血糖の心配も少なくなり、コスト面でもメリットになります。低血糖は重症低血糖を一度でも経験すると、低血糖が怖くて食べてしまうという負の連鎖につながることもあり、患者の心理的負担も大きいと思われます。

ゾルトファイ®配合注はGLP-1受容体作動薬が追加されているインスリン製剤と考えると、インスリン製剤に伴う副作用の低血糖の発現や、GLP-1受容体作動薬による消化器症状などの副作用があることも理解した上で使用することが重要です。Basalインスリン製剤とGLP-1受容体作動薬のどちらの特性も考慮し適切な使い方をすることで、ゾルトファイ®配合注は血糖トレンドの改善を目指す時代のニーズに即したインスリン治療の第一選択薬になり得る治療薬であると考えます。2020年10月より投薬制限が解除となりより幅広い患者に使えるようになるので、今後2型糖尿病患者のBasalインスリンがゾルトファイ®配合注に置き換わっていく可能性も高いと期待しています。

1) Battelino T, et al: Diabetes Care 2019; 42(8): 1593-1603
2) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社社内資料（NN9068-4183）（承認時評価資料）
Kaku K, et al: Diabetes Obes Metab 2019; 21(12): 2674-2683

*2020年10月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号　873969

劇薬、処方箋医薬品注)　**持効型溶解インスリンアナログ/ヒトGLP-1アナログ 配合注射液**　薬価基準収載

ゾルトファイ®配合注 フレックスタッチ®

貯法：凍結を避け、2～8℃に保存　**有効期間**：製造後24ヵ月　**注)注意**－医師等の処方箋により使用すること

販売名(洋名)	ゾルトファイ®配合注 フレックスタッチ®（Xultophy® FlexTouch®）		
承認番号	30100AMX00020000		
薬価基準収載	2019年9月	販売開始	2019年9月

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 低血糖症状を呈している患者［11.1.1参照］
2.3 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1型糖尿病患者［インスリンのみを含有する製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない］
2.4 重症感染症、手術等の緊急の場合［インスリンのみを含有する製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない］

3. 組成・性状
3.1 組成

1筒	有効成分	添加剤
3mL	インスリン デグルデク(遺伝子組換え) 300単位(1800nmol)注) リラグルチド(遺伝子組換え) 10.8mg	フェノール 17.1mg、濃グリセリン 59.1mg、酢酸亜鉛(亜鉛含量として) 165μg、塩酸 適量、水酸化ナトリウム 適量

注)インスリン デグルデクの1単位は6nmolに相当する。
インスリン デグルデク及びリラグルチドは出芽酵母を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

剤形・性状	pH	浸透圧比（生理食塩液に対する比）	識別（注入ボタンの色）
注射剤 本剤は無色澄明の液である。	7.90～8.40	約1	ルビンピンク

4. 効能又は効果
インスリン療法が適応となる2型糖尿病

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は食事療法・運動療法に加え、糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合に使用を検討すること。［17.1参照］

6. 用法及び用量
通常、成人では、初期は1日1回10ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして10単位/0.36mg）を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1日50ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして50単位/1.8mg）を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である1ドーズには、インスリン デグルデク1単位及びリラグルチド0.036mgが含まれる。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤はインスリン デグルデクとリラグルチドを配合した製剤であるため、投与量は慎重に決定すること。なお、本剤は1～50ドーズの投与量を1ドーズ刻みで調節可能である。**7.2** 本剤の開始時は、以下の点に注意すること［17.1参照］（1）インスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）以外の糖尿病用薬による治療で効果不十分な場合 ・血糖コントロールの状況、年齢、腎機能障害の有無等を含め、患者の状態に応じて、低用量（10ドーズ未満）からの投与も考慮するなど、慎重に投与を開始すること。［9.1.4、9.2、9.3、9.8参照］・GLP-1受容体作動薬による治療で効果不十分な場合に本剤を投与するにあたっては、前治療のGLP-1受容体作動薬の投与を中止し、本剤と併用しないこと。週1回投与などの持続性GLP-1受容体作動薬による治療から本剤に切り替える場合は、その作用持続性を考慮し、次回に予定していた投与タイミングから本剤の投与を開始すること。（2）インスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）による治療で効果不十分な場合 ・開始用量は、通常1日1回10ドーズであるが、前治療のインスリン投与量や患者の状態に応じて、1日1回16ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして16単位/0.58mg）までの範囲で増減できる。・本剤の投与にあたっては、前治療のインスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）の投与を中止し、本剤と併用しないこと。**7.3** 本剤の1日用量として50ドーズを超える用量が必要な場合は、他の糖尿病用薬への切り替えを検討すること。**7.4** 投与を忘れた場合には、本剤の作用持続時間等の特徴から気づいた時点で直ちに投与できるが、その次の投与は8時間以上あけてから行い、その後は通常の注射時刻に投与するよう指導すること。

8. 重要な基本的注意
8.1 投与する場合には、血糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4ヵ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。**8.2** 本剤の投与開始時及びその後数週間は血糖コントロールのモニタリングを十分に行うこと。特に、高用量のインスリン製剤（Basalインスリン又は混合型/配合溶解インスリン）を投与している患者が本剤に切り替える場合は、血糖コントロールが一時的に悪化する可能性があることから、注意すること。**8.3** 低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること。［9.1.4、11.1.1参照］**8.4** 低血糖症状を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。［11.1.1参照］**8.5** 急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等）があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。［9.1.2、11.1.3参照］**8.6** 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。［9.1.2、11.1.3参照］**8.7** 肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。**8.8** 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［15.2.1参照］
8.9 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。**8.10** 本剤の自己注射にあたっては、以下の点に留意すること。・投与法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導の下で実施すること。・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。**8.11** 本剤の有効成分の一つであるリラグルチドとDPP-4阻害薬はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。リラグルチドとDPP-4阻害薬を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。**8.12** 本剤と他の糖尿病用注射剤を取り違えないよう、毎回注射する前に本剤のラベル等を確認するよう患者に十分指導すること。
8.13 同一箇所への繰り返し投与により、注射箇所に皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれることがあるので、定期的に注射箇所を観察するとともに、以下の点を患者に指導すること。・本剤の注射箇所は、少なくとも前回の注射箇所から2～3cm離すこと。［14.1.2参照］・注射箇所の腫瘤や硬結が認められた場合には、当該箇所への投与を避けること。
8.14 皮膚アミロイドーシス又はリポジストロフィーがあらわれた箇所に本剤を投与した場合、本剤の吸収が妨げられ十分な血糖コントロールが得られなくなることがある。血糖コントロールの不良が認められた場合には、注射箇所の腫瘤や硬結の有無を確認し、注射箇所の変更とともに投与量の調整を行うなどの適切な処置を行うこと。血糖コントロールの不良に伴い、過度に増量されたインスリン製剤が正常な箇所に投与されたことにより、低血糖に至った例が報告されている。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者 腸閉塞を起こすおそれがある。［11.1.4参照］**9.1.2 膵炎の既往歴のある患者**［8.5、8.6、11.1.3参照］**9.1.3 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者** 十分な使用経験がなく胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。
9.1.4 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態 ・下痢、嘔吐等の胃腸障害 ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態 ・激しい筋肉運動 ・過度のアルコール摂取者［7.2、8.3、11.1.1参照］**9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重度の腎機能障害患者** 低血糖を起こすおそれがある。［7.2、11.1.1参照］**9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害患者** 低血糖を起こすおそれがある。［7.2、11.1.1参照］**9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。リラグルチドの生殖発生毒性試験で、ラットにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である1.8mgの約18.3倍の曝露量に相当する1.0mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいてリラグルチドの最大推奨臨床用量である1.8mgの約0.76倍の曝露量に相当する0.05mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。**9.6 授乳婦** 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ラットでは乳汁中への移行がインスリン デグルデク及びリラグルチドにて報告されている。ヒトでの乳汁移行に関するデータ及びヒトの哺乳中の児への影響に関するデータはない。**9.7 小児等** 18歳未満の患者を対象とした臨床試験は本剤では実施していない。**9.8 高齢者** 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすい。［7.2、11.1.1参照］

10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること） <臨床症状・措置方法>血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること［11.1.1参照］。特に、スルホニルウレア薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、スルホニルウレア薬の減量を検討すること。<薬剤名等/機序・危険因子>●糖尿病用薬（ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、速効型インスリン分泌促進薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬 等）/血糖降下作用が増強される。●モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤/インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。●三環系抗うつ剤（ノルトリプチリン塩酸塩 等）/機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。●サリチル酸誘導体（アスピリン、エテンザミド）/糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。●抗腫瘍剤（シクロホスファミド水和物）/インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。●β-遮断剤（プロプラノロール塩酸塩、アテノロール、ピンドロール）/アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。●クマリン系薬剤（ワルファリンカリウム）/機序不明 ●クロラムフェニコール/機序不明 ●ベザフィブラート/インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。●サルファ剤/膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。●シベンゾリンコハク酸塩、ジソピラミド、ピルメノール塩酸塩水和物/インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。<臨床症状・措置方法>血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。<薬剤名等/機序・危険因子> ●チアジド系利尿剤（トリクロルメチアジド）/カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。●副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン、トリアムシノロン）/糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。●ACTH（テトラコサクチド酢酸塩）/副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。●アドレナリン/糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。●グルカゴン/糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。●甲状腺ホルモン（レボチロキシンナトリウム水和物）/糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。●成長ホルモン（ソマトロピン）/抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。●卵胞ホルモン（エチニルエストラジオール、結合型エストロゲン）、経口避妊薬/末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。●ニコチン酸/末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。●濃グリセリン/代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。●イソニアジド/炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。●ダナゾール/インスリン抵抗性を増強するおそれがある。●フェニトイン/インスリン分泌抑制作用を有する。<臨床症状・措置方法>血糖降下作用の増強による低血糖症状［11.1.1参照］、又は減弱による高血糖症状があらわれることがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。<薬剤名等/機序・危険因子> ●蛋白同化ステロイド（メテノロン）/機序不明 ●ソマトスタチンアナログ製剤（オクトレオチド酢酸塩、ランレオチド酢酸塩）/インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。

11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。**11.1 重大な副作用 11.1.1 低血糖**（頻度不明）脱力感、倦怠感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、視覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等があらわれることがある。無処置の状態で続くと低血糖昏睡等を起こし、重篤な転帰（中枢神経系の不可逆的障害、死亡等）をとるおそれがある。また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。症状が認められた場合には糖質を含む食品を摂取する等、適切な処置を行うこと。α-グルコシダーゼ阻害薬との併用時にはブドウ糖を投与すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に、グルカゴンを筋肉内に投与する等適切な処置を行うこと。本剤の作用は持続的であるため、回復が遅延するおそれがある。低血糖は臨床的に回復した場合にも再発することがあるので継続的に観察すること。［2.2、8.3、8.4、9.1.4、9.2.1、9.3.1、9.8、10.2、17.1参照］**11.1.2 アナフィラキシーショック**（頻度不明）呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹、血管神経性浮腫等が認められた場合には投与を中止すること。**11.1.3 膵炎**（頻度不明）嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なおリラグルチドでは、海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。**11.1.4 腸閉塞**（頻度不明）高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止すること。［9.1.1参照］

11.2 その他の副作用
●血液及びリンパ系障害：貧血（頻度不明）●免疫系障害：過敏症（頻度不明）●内分泌障害：甲状腺腫瘤（頻度不明）●代謝及び栄養障害：食欲減退（0.8～5%未満）脱水、高脂血症（頻度不明）●神経系障害：頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常（頻度不明）●眼障害：糖尿病性網膜症（0.8～5%未満）●心臓障害：心拍数増加注)、心室性期外収縮（頻度不明）●血管障害：高血圧（頻度不明）●呼吸器、胸郭及び縦隔障害：咳嗽（頻度不明）●胃腸障害：便秘（5%以上）悪心、下痢、腹部不快感、嘔吐、腹部膨満、胃食道逆流性疾患、胃炎、消化不良（0.8～5%未満）腹痛、鼓腸、おくび（頻度不明）●肝胆道系障害：肝機能異常（AST、ALTの上昇等）、胆嚢炎、胆石症（頻度不明）●皮膚及び皮下組織障害：じん麻疹、そう痒症、発疹、リポジストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）、皮膚アミロイドーシス（頻度不明）●全身障害及び投与部位の状態：注射部位反応（0.8～5%未満）倦怠感、胸痛、浮腫、疲労（頻度不明）●臨床検査：体重増加、膵酵素（リパーゼ、アミラーゼ）増加、遊離脂肪酸減少、血中プロインスリン減少、インスリンCペプチド減少（0.8～5%未満）体重減少、血中ケトン体増加（頻度不明）
注)心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

14. 適用上の注意
14.1 薬剤投与時の注意 14.1.1 投与時（1）本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。本剤はA型専用注射針との適合性の確認をペンニードルで行っている。（2）本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。（3）1本の本剤を複数の患者に使用しないこと。**14.1.2 投与部位** 皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。同じ部位に注射を行う場合は、その中で注射箇所を毎回変えること。前回の注射箇所より2～3cm離して注射すること。［8.13参照］**14.1.3 投与経路** 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。**14.1.4 その他**（1）本剤と他の薬剤を混合しないこと。本剤は他の薬剤との混合により、成分が分解するおそれがある。（2）注射後注射針を廃棄すること。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。（3）カートリッジに薬液を補充してはならない。（4）カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。（5）液に濁りが生じたり、変色している場合は、使用しないこと。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 インスリン製剤又は経口糖尿病薬の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。**15.1.2** 本剤とピオグリタゾンを併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。ピオグリタゾンをインスリンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。**15.1.3** 本剤とワルファリンを併用する場合には、PT-INR等のモニタリングの実施等を考慮すること。GLP-1受容体作動薬とワルファリンとの併用時にPT-INR増加の報告がある。
15.2 非臨床試験に基づく情報 15.2.1 リラグルチドのラット及びマウスにおける2年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺C細胞腫瘍が認められた。甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症2型の家族歴のある患者に対する、リラグルチドの安全性は確立していない。［8.8参照］

20. 取扱い上の注意
使用中は室温（30℃以下）にキャップ等により遮光して保管し、3週間以内に使用すること。ただし、25℃以下の保管であれば、4週間以内に使用すること。冷蔵庫保管（2～8℃）も可能であるが、凍結を避け、4週間以内に使用すること。残った場合は廃棄すること。

21. 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装
1筒 3mL、2本

24. 文献請求先及び問い合わせ先
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボケア相談室
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
Tel 0120-180363（フリーダイアル）

上記のD.I.は印刷日現在の製品添付文書に基づいたものです。詳細は添付文書等をご参照ください。
添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売元〈資料請求先〉
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

JP20XUM00201
（2020年10月作成）

判例に学ぶ
医療トラブル回避術

末期癌の治療法選択 化学療法の説明が不足

田邉 昇　中村・平井・田邉法律事務所

ステージⅣの胃癌患者が、胃の部分切除術やリンパ節郭清手術を受けたものの、状態が改善せず死亡。裁判所は、治療法選択に際し、化学療法のみ実施する場合の効果などを担当医が説明しなかった過失があるとして、病院側に損害賠償を命じました。

たなべ のぼる氏●医師、弁護士。1984年名古屋大学医学部卒、同大学院、都立病院、国立病院、旧厚生省を経て、東京大学法学部、京都大学法学大学院、神戸大学経営学大学院卒、2001年から弁護士に。弁護士登録後も診療に携わる。

イラスト：伊波 二郎

事件の概要

50歳代の女性が、2002年6月、被告医療法人Aが実施している日帰り人間ドックを受診。上部消化管造影検査を受け、胃炎および胃下垂と診断された。

翌2003年6月にも同様の検査を受けて胃下垂と診断された。2004年6月、上部消化管造影検査を受けたところ、胃部につき隆起性病変疑い（幽門部）、萎縮性胃炎疑い、胃下垂と診断され、内視鏡検査のため専門医を受診することを勧められた。

内視鏡検査の結果、同年8月、管状腺癌と印環細胞癌の混在などが病理検査で判明。Aが開設する病院に入院して各種検査を受けたところ、頸部などにリンパ節転移が認められた。担当医師は患者に対して、家族同席のもと、（1）病名は胃癌である、（2）CTおよび超音波検査では他臓器への浸潤や転移は認められていない、（3）治療方法として手術、化学療法、放射線療法があるが、内科と外科の協議の結果、手術を勧める、（4）開腹してみなければ内臓その他諸臓器との関係などの諸条件が明らかでない――ことなどを説明した。

患者はいったん退院した後、再度入院し、内科から外科に転科した。再度の入院の際に外科のB医師は、患者や家族に対して、手術術式の詳細、肝臓や肺への血行性転移は否定的なこと、リンパ腺転移の可能性があること（図示している）のほか、縫合不全をはじめとする合併症などを記載した用紙にマークを付けるなどして説明した。

そして、患者・家族の同意を得て、同年9月に胃の部分切除、腹部大動脈周囲のリンパ節郭清および頸部リンパ節切除を実施（頸部リンパ節は生検目的）。手術時の病理検査では悪性度の高い低分化型印環細胞癌であり、胃の漿膜面まで露出している状態であった。腹水の細胞診では悪性のものは確認されなかったが、病理検査に出したリンパ節の全てに転移が認められ、ステージとしてはⅣと考えられた。

B医師は、患者や家族にこれらの説明を行い、予後は厳しいので、化学療法は自宅で服薬できるものを検討していることを伝えた。この際、本件手術の意味合いを尋ねられたB医師は、腫瘍の容積を縮小させて食事を取れる状態にして、今後のアクシデントを予防する目的であったなどと回答した。

さらに10月、B医師は患者に対し、肉眼的に認められる腹部の癌は切除したが、頸部リンパ節が腫脹していることを説明。また、癌細胞がリンパ管や血管の中に残存している可能性があるため抗癌剤を投与予定であることや、その副作用などを説明し、翌日からTS-1（テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合薬）の投与を開始した。しかし、退院後、患者の状態は改善せず、12月に入院し、同月末に自宅で息を引き取った。

遺族らは、癌発見の前年である2003年6月の上部消化管造影における読影の誤りや、本件手術の必要性についての説明を求める旨の書面を医療法人Aに送付。Aはこれに回答するとともに100万円の解決金を提示するなどしたが、遺族らは訴訟を提起した。

訴訟上の争点は多岐にわたるが、人間ドックでの上部消化管造影検査における読影、萎縮性胃炎に対する精密検査の勧奨、手術適応の判断、治療方針の説明などに関する注意義務違反の有無がメインであった。

判決

東京地裁2018年4月26日判決は、説明義務違反のみを認めて330万円の賠償をAに命じた。

萎縮性胃炎に対しての精密検査を実施・勧奨しなかった点については、精密検査を実施・勧奨する義務を負うのは、胃癌を疑わせる所見がある場合に限らず、胃癌の有無を精査すべき異常所見がある場合も含まれるとした。その上で、人間ドックに要求される医療水準について、厳しい時間的、経済的、技術的制約を内在する一般集団検診に比べれば高い水準の読影が期待されるが、癌の発見、治療を専門とする医療機関と同等以上の高度な注意義務を負うものではないと述べた。

萎縮性胃炎に加えて早期癌を疑うべきと原告が主張した点については、人間ドックに求められる医療水準に照らせば、異常を指摘するのは容易ではないとした。当時は萎縮性胃炎から高率に胃癌を発症するという知見が確立していたとは言えない旨認定して、読影上の過失を否定している。

また、手術適応については、当時の日本胃癌学会のガイドラインにおいて、化学療法は「日常診療」に、本件手術のような胃切除手術（減量手術）は「臨床研究」に位置付けられていることを認定。ステージⅣの胃癌に対する減量手術は、当時の医学的知見では原則として適応を欠くと考えられるとしつつも、ガイドラインに「様々な治療法の評価を行う途上で作成されたものであり、ガイドラインに記載した適応と異なる治療法を規制する趣旨ではない」旨の記載があることを踏まえて、減量手術が適応を欠いていたと言うことはできないとした。

一方で、説明義務に関しては、手術による根治は不可能であることを患者や家族に説明せず、「手術などによる治療の可能性のある病状である」などと、手術による根治の可能性もあるとの期待を抱かせかねない説明を行った点を指摘。**本件手術が減量手術に該当し、ガイドライン上は臨床研究に該当する治療法であることを説明せず、また手術を行ってから化学療法を行う場合と化学療法単独の場合の生存期間延長上の効果、QOLへの影響などに関する利害得失も説明しなかった点で過失があるとした。**

そして、仮に説明を受けていたとしても、患者や家族が手術を受けない選択をした蓋然性があると認めることまではできないから、手術を受けたこと自体についての因果関係は否定されるが、自己決定権侵害があるとして、合計330万円（慰謝料300万円＋弁護士費用）の賠償を命じた。

Q&Aで知る
判決の勘所

Q 本件患者は予後不良の末期癌とのことですが、こうしたケースで、医療側の過失がなければ生存期間が延びた可能性があると判断された裁判例はあるのでしょうか。

A 最高裁2004年1月15日判決で、そうした判断がなされています。当時30歳の女性のスキルス胃癌の発見が遅れ、死亡した事案で、裁判所は上部消化管内視鏡検査後の精査義務違反を認定。「病状等に照らして化学療法等が奏功する可能性がなかったというのであればともかく、そのような事情の存在がうかがわれない本件では、上記時点でスキルス胃癌が発見され、適時に適切な治療が開始されていれば、本件患者が死亡の時点においてなお生存していた相当程度の可能性があったものというべきである」として損害賠償を認めています。

Q 今回の事例では、患者が手術を受けたことと説明義務違反との因果関係が否定されましたが、説明義務違反と結果との間の因果関係が認められるケースもあるのでしょうか。

A 説明義務違反がなければ当該治療法の選択に同意せず、かつ、当該治療法を選択していなければ、手術によるやむを得ない合併症での死亡などの悪い結果を回避できた高度の蓋然性があると判断されれば、説明義務違反と結果との間に因果関係が認められる場合があります。

他方で、(1)仮に説明を受けていたとしても、当該治療法の選択に同意していた可能性が相当程度ある場合、(2)説明を受けて別の治療法を選択したとしても、同じ結果が生じていた可能性が相当程度ある場合——には因果関係は否定され、今回の事例のように、説明義務違反による自己決定権侵害として、精神的苦痛に対する慰謝料の損害賠償のみが認められます。

検診や人間ドックの受診者と、消化器内科外来での主訴のある紹介患者とを比較すると、事前情報が少ないことなどから、画像診断で異常所見を見つけることのハードルは前者の方が高くなります。しかし、患者やその弁護士、場合によっては裁判官ですら、「一般の検診でも、怪しいものは全部引っ掛けるべき」との考えを持っていることがあります。幸い本件では、そのあたりの相違を踏まえた判断がなされており、そこは妥当と言えるでしょう。

また本件では、裁判所がガイドラインを大いに活用しています。ガイドラインの推奨通りの治療をすることが医療水準ではないが、ガイドラインに照らしての説明をする義務があるとする考えによるものと思われます[1)]。

今回の判決では、日本胃癌学会のガイドラインに「異なる治療法を規制する趣旨ではない」旨の記載がなされていたことが、医療側に有利に働いています。ただ一方で、ガイドライン上、減量手術が「日常診療」ではなく「臨床研究」に該当する治療法であることを説明しなかったことが過失とされました。

同ガイドラインでは、日常診療と主要な臨床研究に関して治療法の位置付けと内容を平易に説明し、患者が選択できるよう理解を得るべきとしています。医療裁判において、患者・家族への説明の有無やその内容に関しても、ガイドラインを根拠に妥当性が問われ得ることに注意が必要です。

損害賠償について見てみると、本件では、説明義務違反による自己決定権侵害が認められた場合の「相場」とも言える300万円の慰謝料を認めています。しかし、予後不良の末期癌の患者に、この「相場」の金額を当てはめることは妥当でしょうか。

最近、大阪高裁判事の杉浦徳宏氏が、高齢者の死亡慰謝料が若年者と同水準であることに疑義を呈する論文を発表し、話題になっています[2)]。この点については様々な議論がありますが、筆者としては、余命が短いと判断される場合に、生命侵害はもとより説明義務違反についての慰謝料も「相場」より少額にすることには、十分な合理性があると考えています。

【参考文献】

1) 藤倉徹也　判例タイムス2009年11月15日号「大阪民事実務研究 医事事件において医療ガイドラインの果たす役割」
2) 杉浦徳宏　判例時報2019年6月11日号「医療訴訟における高齢者が死亡した場合の慰謝料に関する一考察」

［2020年8月18日 Web会議システムを用いて実施］

院内感染対策のインフラとしてのPCR検査

―COVID-19とともに地域医療を継続していくために―

**2019年12月、中国武漢市を発端に
新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が全世界に広がった。
慶應義塾大学病院では、かなり早い段階から
全自動PCR（polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応）検査装置
「BD マックスTM システム」の導入を計画、
この4月より同システムを使用し全ての入院患者を対象に
新型コロナウイルス感染者を特定するアクティブサーベイランスを実施している。
その背景や選定理由、成果などについて、
同院臨床検査科・感染制御部の上蓑義典氏にお話をうかがった。**

上蓑 義典 氏
慶應義塾大学医学部
臨床検査医学
慶應義塾大学病院
臨床検査科・感染制御部

COVID-19の流行で PCR検査体制の見直しが必要に

慶應義塾大学病院では従来より、結核菌や近年感染者が増加している非結核性抗酸菌はもちろん、医療関連感染の原因菌としても知られている*Clostridioides difficile*や薬剤耐性菌の検出にPCR検査を積極的に実施していました。その当時は、多くの患者さんを対象としたアクティブサーベイランスとしてのPCR検査の必要性は、ほとんど認識していませんでした。中国武漢市のCOVID-19パンデミックに端を発し、日本では2020年2月時点ですでに、指定医療機関だけで全てのCOVID-19患者さんを管理することは困難となっていました。当院でも、患者さんの受け入れを本格的に検討する中で、一般の入院患者さんおよび院内スタッフの安全・安心を確保するために、院内感染対策としてSARS-CoV-2のPCR検査体制の構築に動き出していました。

効率よく、大量のPCR検査ができる装置を検討

既存のリアルタイムPCR検査装置で検査体制を構築、運用していく上で問題となったのは、RNA抽出などの手作業が必要となる工程の煩雑さで、大量の検体処理が必要になった場合に、検査体制が破綻するのは明らかでした。そこで私たちは、全自動PCR検査装置の導入を決定し、候補に挙がったのが日本ベクトン・ディッキンソン株式会社（日本BD）のBD マックスTM 全自動核酸抽出増幅検査システム※（以下、BD マックスTM システム）だったのです。

この検査システムの特徴で注目していたのは、①核酸抽出・増幅・検出工程を全て自動化できること、②全自動化による人為的ミス、コンタミネーションのリスクの軽減、③オープン試薬を用いて、独自のPCRアッセイの構築が可能であることの3点でした。大量のリアルタイムPCR検査を少ない工程で実施でき、今後、新興感染症が流行したとしても、試薬開発までのタイムロス、試薬の入手困難などに左右されずに、自由度が高い柔軟な検査対応が可能だと判断して導入を決めました。

アクティブサーベイランスの必要性を再認識

全自動PCR検査装置の導入を決めた3月上旬時点では、呼吸器症状やCT所見などから感染が疑われる患者さんを中心にPCR検査を行うことを想定しており、入院患者さん全例を対象にしたアクティブサーベイランスは考えていませんでした。

しかし、3月後半になって状況は大きく変わりました。当院における院内感染が明らかになり、この事例を含めてCOVID-19では無症候例が多く存在し、その患者さんを介して感染が拡大することが分かってきたのです。院内感染を防止するためには、症状の有無を問わず入院する患者さん全てが感染している可能性があることを前提とした対策が必要であり、全例リアルタイムPCR検査によるアクティブサーベイランスを実施することとしました。

1日100件以上のPCR検査にも対応

アクティブサーベイランスの実施に伴い、1日のPCR検査数は急増し、100件近くに上りました。この数のPCR検査を実施するのはかなり困難で、全自動PCR検査装置を導入していなかったら、アクティブサーベイランスはほぼ不可能だったと思います。

全自動PCR検査装置を用いたリアルタイムPCR検査は、検査

慶應義塾大学病院の検査室でフル稼働している「BD マックス™ システム」

技師の負担が圧倒的に少なく、サンプルの入れ違いなどの人為的ミスや分析の失敗率も劇的に減少しました。これにより、100件を超えるPCR検査にも安定して対応することができたのです。今回のような緊急時には、経験が少ないスタッフの協力も必要でした。このシステムの操作はかなり簡便なので、全てのスタッフが問題なく扱うことができた点も大きなメリットだったと思います。日本臨床微生物学会による「BD MAXを用いた2019-nCoV検出〜One step RT real-time PCRによる検査手順書〜」があったことも大変助かりました。

実際に使用してみると、BD マックス™ システムのスペック、サイズは、とてもよく考えられているなと感じています。1回で100検体以上を検査できる全自動PCR検査装置もありますが、かなりの大きさになりますし、当院のような大学病院でも100検体が同時に集まるようなことはありません。1回に測定できるのは24検体で、1回の測定にかかる時間は2〜3時間です。1日5サイクル、100件以上のPCR検査を実施することが可能です。24件ずつ結果を確認できるため、効率よく運用できます。当院は946床ですが、十分に対応可能でした。

インフラとしてのBD マックス™ システムが院内感染対策の要

COVID-19流行は、未だ収束する兆しが見えません。今後もしばらくは、現在と同様の状況が続くと予想しています。また、これから冬にかけて、インフルエンザとの鑑別も必要となります。当然、COVID-19院内感染対策もしばらくは継続していく必要があります。

今回のCOVID-19の流行を通じて痛感したのは、未知の新興ウイルス感染症はいつ流行するのか予想できないということ、そして流行下にあっても、さまざまな疾患で入院が必要な患者さんへの医療提供は必須であり、そうした患者さんに安心して医療を受けてもらうためには、アクティブサーベイランスを念頭に置いた感染対策の徹底が重要だということです。

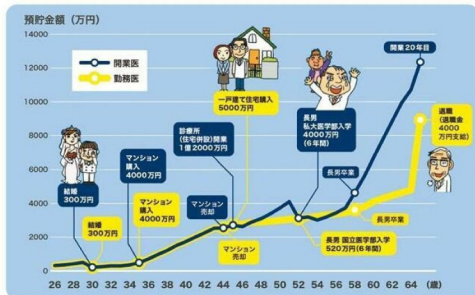
また、病院スタッフは常にウイルス感染症のリスクにさらされていますが、アクティブサーベイランスが実施されている事実は、スタッフの不安感を大きく軽減させる効果が期待できると思われます。患者さん、病院スタッフの安全・安心を確保するために、必要な時にいつでもアクティブサーベイランスを開始できるインフラストラクチャーを備えておくことが重要です。オープン試薬で簡便かつ大量にリアルタイムPCR検査を実施できる検査装置は、新興ウイルス感染対策の要だと考えています。

※販　　売　　名:BD マックス™
製造販売届出番号:07B1X00003000125

幸せで充実した医師人生を送るために

知らなきゃマズい

医師×お金のルールとマナー

シミュレーション：「45歳で開業」「生涯勤務医」、それぞれの人生とお金

医師人生のマネープラン、そろそろ本気で考えてみませんか

本書の一部をご紹介します

医師を狙う、悪いヤツらにご用心！

・セールス電話がかかってくる仕組み
・医師はなぜダマされるのか
・悪いヤツらから身を守る5カ条
・解説 ダマしの手口26連発、など

日経メディカル 編

●定価**3,200**円+税　■2020年3月30日発行
■A5判、192ページ　■ISBN 978-4-296-10565-6

イラっとしたときほど、丁寧に診察と説明をする

よくある疾患の**非典型例**は、まれな疾患の**典型例**より多い

ヤバい感染症を診たら、保健所に届け出る

先輩医師からの助言も満載！

病院ではコレが常識！

医師のお作法123

院内で、患者対応で、臨床推論で……、
様々な局面において、医師として立ち振る舞うために、
最低限押さえておきたいお作法123選

死亡確認は2～3分かけて、ゆっくり行う

下腹部痛を訴えてやってくる男児の**股間**は**必ず見よ**

日経メディカル 編

●定価**3,200**円+税　■2020年3月30日発行
■A5判、240ページ　■ISBN 978-4-296-10566-3

お求めは、お近くの書店、インターネットから、今すぐどうぞ！

URL https://nkbp.jp/nmbooks

特集

「死にたい」患者に向き合う医療

今年7月、嘱託殺人容疑で医師2人が逮捕された。SNSで知り合った筋萎縮性側索硬化症（ALS）の女性患者の依頼を受けて、胃ろうから睡眠薬を過量投与して死亡させた疑いだ。

このニュースを聞いて、多くの医療者が「どうすれば女性患者を思いとどまらせることができたのか」と思いを巡らせたに違いない。病苦から「死にたい」と口にしてしまう患者の心の声に耳を傾け、背景や原因を分析して対応し、患者のそばにそっと寄り添う——。患者のつらい気持ちにきちんと向き合った緩和医療の在り方と、現場の工夫を探った。　（中西　亜美、小板橋　律子）

「死にたい」患者との対話術

医師の3割は「全く知らない」

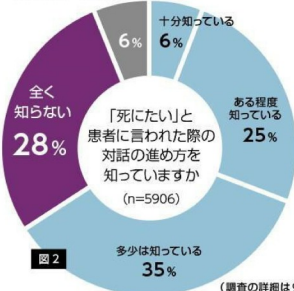



図2

（調査の詳細は9ページ参照）

日本では、ほとんどの自殺に「健康問題」が絡んでいる（図1）。「経済・生活問題」や「家庭問題」などのストレスがうつ病などの健康問題をもたらすこともあれば、ALSなどの難病や癌、心不全、慢性閉塞性肺疾患（COPD）などの身体疾患を持つ患者が、自死を選ぶケースもある。

患者から「死にたい」と直接訴えられた経験を有する臨床医は、実に2人に1人に及ぶ（9ページ参照）。しかし、その際の対話の進め方を「ある程度」以上知っている医師は全体の3割にとどまっているのが現状だ（図2）。

「『死にたい』と気持ちを打ち明けられるのは、患者に信頼され選ばれた証」。名古屋市立大学精神医学教室教授の明智龍男氏はそう指摘する。加えて、「患者の『死にたい』は『助けて！』の裏返し」とも。

患者の信頼に応え適切に支援するために知っておきたい「死にたい」の背景事情と、具体的な対応法を次ページより紹介する。

図1 原因・動機別の自殺者数の推移（出典：厚生労働省「令和元年版自殺対策白書」）

注）遺書などで明らかに推定できる原因・動機を自殺者1人に付き3つまで計上。

●●● せん妄の評価・介入法 ●●●

「死にたい」を真に受ける前に せん妄の有無を確認

入院患者の問題行動の原因として知られるせん妄だが、「死にたい」「もう治療したくない」などと訴える患者が、せん妄状態にあることは珍しくない。傾聴をはじめとする精神的ケアを行う前に、せん妄の有無を評価しよう。

「『死にたい』と訴えたり、治療を拒否する患者の中に、せん妄が原因となっているケースが少なくない」。こう強調するのは、国立がん研究センター東病院精神腫瘍科長の小川朝生氏だ。患者が自分の気持ちを打ち明けた際の対応の基本は傾聴であり、患者の言葉を否定せずに、その気持ちに寄り添う必要があると言われて久しい。また、57ページ表4にあるような全般的な精神的ケアも必要とされている。

しかし、もしも患者にせん妄が生じている可能性があれば、傾聴や精神的ケアといった標準的な対応をする前に、せん妄をきちんと評価することが必要になる。

せん妄患者の3割が希死念慮

希死念慮を生じる疾患として有名なのはうつ病だが、「身体疾患の治療中にしばしば出現し、希死念慮の原因になりやすいのがせん妄」と小川氏は強調する。海外の終末期癌患者にお

表1 せん妄症状のチェック項目（小川氏提供の資料を一部改変、表2も）

	精神症状	具体的な症状と確認ポイント
見る	注意障害・意識レベルの変容	□ ぼーっとしている □ もうろうとしている
	注意障害	□ 今までできていたことができなくなる □ 周囲の音や看護師の動きに気を取られるなど
話す	注意障害・意識レベルの変容	□ 質問に対する反応が遅い □ 目がギラギラしているなど
	注意障害	□ 話が回りくどく、まとまらない □ 感情が短時間でころころと変わるなど □ 何度も同じことを聞く □ 話に集中できないなど
聞く	注意障害	□ 見当識障害（急に出現する場合） 例）今日の日付を聞く、今の時間が何時頃かを聞く □ 近時記憶の障害（急に出現する場合） 例）最近起きた出来事を覚えているか聞く
	意識レベルの変容	□ 思考のまとまりづらさを聞く
確認する	急性発症もしくは症状の変動	□ 日内変動や数日での変化があるか
	睡眠覚醒リズム	□ 昼夜逆転の有無を患者に直接聞く、スタッフに確認する

表2 せん妄の悪化要因と主な対策

体	炎症	感染徴候の検索と対応、熱苦痛の緩和
	低酸素	低酸素の評価と酸素投与の検討
	電解質異常（Na、Ca）	採血データの確認、補正
	脱水	飲水敢行、脱水補正
	便秘	排便の確認とコントロール
	疼痛	疼痛の評価と適切な疼痛マネジメント
	睡眠への障害	睡眠時間中のケアや処置を極力避ける
環境	低活動	日中の活動を促す、身体拘束を避ける
	聴力障害・視覚障害	眼鏡や補聴器の使用、耳垢の除去
	環境変化による戸惑い	安全な環境作り（転倒・転落防止、ルート類を整理）など
脳	理解力低下	適切な照明と分かりやすい標識 見当識を促す（時計とカレンダーの設置） 家族や友人との定期的な面会
薬	せん妄の原因となる薬	中止あるいは減量が可能か検討（BZ系薬剤、オピオイドなど）
	せん妄症状を改善する薬	リスペリドン、クエチアピンなど

「せん妄により「死にたい」と言う患者は少なくない」と語る国立がん研究センター東病院の小川朝生氏。

ける研究では、せん妄を合併した患者の約3割に希死念慮や自殺衝動がみられたとの報告がある。

せん妄が、なぜ希死念慮や自殺衝動につながるのか。大きく分けて2つの要因が考えられている。

まず、せん妄そのものによる苦痛からの逃避として、希死念慮や自殺衝動が生じる場合だ。せん妄を生じた患者は、どこにいるのか分からないような、モヤがかかったような状態に陥り、集中力や思考力が低下する。この状況への恐怖が、希死念慮や自殺衝動につながるとされる。特に、これまで自分で物事を決めてきたような自律性の高い患者は、自己コントロール感を失うことに恐怖を感じ、せん妄下で希死念慮や自殺衝動を生じやすいと指摘されている。

せん妄が生じた際のことを一切覚えていない患者もいるが、半数程度は部分的にでも覚えており、せん妄を自覚している。せん妄を自覚するものの、苦痛から逃れたいという意味で「死にたい」と口走ったり、治療を拒否したりする。「これは本人の本意から出た発言や行動ではないため、真意を確認する必要がある」と小川氏。実際、せん妄改善後に確認すると、本当に望んでいたわけではないことが分かるという。

せん妄は衝動的な行動を誘発

もう1つは、せん妄による衝動性の亢進による間接的な作用だ。せん妄では認知機能が低下するため合理的な判断が難しくなり、その結果、衝動的な行動を取りやすくなる。例えば、痛みや呼吸困難といった身体的な苦痛が強いと、その苦痛から逃れるために、衝動的に飛び降りてしまうというもの。せん妄がなければ、「周囲の人に迷惑をかけてしまう」などと考え、それが衝動的な行動を抑えるブレーキになるが、せん妄状態では、そこまで考えが及ばなくなる。

このように、「死にたい」「治療をやめたい」と言う患者ではせん妄の有無の確認が欠かせないが、せん妄はどのように評価すればいいのだろうか。

せん妄の評価指標は幾つかあるが、一般的なのはCAM（Confusion Assessment Method）だ。CAMとは、(1)急性発症で病状が変動、(2)注意力散漫、(3)支離滅裂な思考、(4)意識レベルの変化——の4つで評価し、(1)と(2)があり、かつ(3)もしくは(4)のいずれかを認めた場合に、せん妄と診断する。加えて、小川氏らが開発したせん妄の予防・治療を含めた対応プログラム「DELTA（DELirium Team Approach）プログラム」も活用できる。DELTAプログラムは、せん妄の適切な評価とケアを多職種で行うことで、その発症と重症化の予防を目指したプログラムだ。

DELTAプログラムでは、まず、せん妄リスクが高い患者を評価する。70歳以上、脳器質障害（脳転移含む）、認知症、アルコール多飲、せん妄の既往、ベンゾジアゼピン（BZ）系薬剤内服といった評価項目に1つでも当てはまれば、せん妄のハイリスク群とみな

表3 せん妄に用いる主な抗精神病薬（小川氏への取材を基に編集部で作成）

分類	薬剤名（商品名）	鎮静・催眠作用	特徴
定型抗精神病薬	ハロペリドール（セレネース他）	弱い	標準的な治療薬。精神運動興奮が強い場合はBZ系薬剤やクロルプロマジンの併用が必要。錐体外路症状の発現率が高い
定型抗精神病薬	クロルプロマジン（コントミン他）	強い	ハロペリドールに比べて強い鎮静作用があるため、精神運動興奮が強い場合に使用
非定型抗精神病薬	リスペリドン（リスパダール他）	弱い	ハロペリドールに劣らない効果がある。錐体外路症状の発現率は、ハロペリドールほどではないが、比較的高めであり注意が必要
非定型抗精神病薬	クエチアピン（セロクエル他）	強い	半減期が短く、持ち越し効果が少ない。錐体外路症状がほとんどないため、パーキンソン病のせん妄に対する第一選択薬
非定型抗精神病薬	オランザピン（ジプレキサ他）	強い	鎮静効果が強く、過鎮静のため投与量が制限されることがある
非定型抗精神病薬	アリピプラゾール（エビリファイ他）	ほぼなし	鎮静効果がないため、低活動型せん妄に対して主に使用される

して、せん妄の発症を防ぐケアを実施する。せん妄対策で一番大切なことはせん妄を予防すること。そのため、ハイリスク者に積極的に介入する。

実際、小川氏らがDELTAプログラムを国立がん研究センター東病院に導入した前後（導入前4180人、導入後3797人）を比較した後ろ向き研究では、せん妄の発症率が7.1％から4.3％に有意に減少した。転倒や自己抜管などの有害事象や、BZ系薬剤の処方も有意に減り、退院時ADLや入院期間は有意に改善している（Ogawa. et al. Support Care Cancer.2019;27:557-65.）。

またハイリスク群の患者では、状態の観察や会話などを通して、注意障害や意識レベルの変容などを確認する（**表1**）。この項目に1つ以上該当すればせん妄疑いがあるとして、せん妄への対応を積極的に行う。

せん妄が生じていると判断した際は、まず、せん妄の悪化要因を取り除く。身体的要因や環境要因、薬剤などがせん妄の悪化要因となるため（**表2**）、特に、痛みや脱水、便秘など身体的要因への対応は必須だ。加えて、せん妄を生じるリスクのある薬剤の見直しも必要となる。小川氏によると、「せん妄により昼夜が逆転している入院患者に、眠剤としてBZ系薬剤を処方し、せん妄をさらに悪化させるというケースすらある」とのこと。

普段からBZ系薬剤を服用していて「これがないと眠れない」という入院患者には、せん妄リスクを説明した上で、BZ系薬剤を減量し、抗精神病薬やオレキシン受容体拮抗薬へ切り替えることも有用だ。

オピオイドにもせん妄リスク

疼痛などに処方されるオピオイドも過量投与でせん妄を悪化させるリスクがある。ただし、痛みのコントロールが不十分だと、せん妄が悪化しやすくなる。適切な投与量を見積もることが肝要だ。「せん妄が原因で痛みを訴える患者もいる」とも小川氏は指摘する。そのような患者にレスキュー薬としてオピオイドを追加投与すれば、さらにせん妄が悪化する危険性があるので要注意だ。

このように悪化要因を除去した上で、抗精神病薬の投与を検討する。「悪化要因をそのままにした状態で抗精神病薬を投与しても十分な効果は期待できない。まずは悪化要因の除去を行ってほしい」（小川氏）。

せん妄に対する薬物療法には、クエチアピンやリスペリドン、ハロペリドールなどの抗精神病薬が選択肢となる。注意の障害を取り除くという点では、どの薬剤も同等の効果が期待できる。ただし、薬剤によって作用プロファイルが異なるため（**表3**）、患者の状態に合わせて薬剤を選択したい。睡眠コントロールが不十分な患者には、鎮静・催眠作用が弱いリスペリドンではなく、作用の強いクエチアピンやオランザピンを選択するなどの工夫が求められる。

衝動性を高めるせん妄への適切な介入は、せん妄という悪夢から患者を救うだけでなく、院内事故予防や自殺予防の観点からも重要だ。

精神的ケアの進め方

患者だけでは抜け出せない「破局モード」を一緒に整理する

身体疾患のある患者ではうつ病の有病率が高く、健常者の2～3倍と言われている。「死にたい」と訴える患者の多くは精神的に「破局モード」に陥っている。そんな患者を「死にたい」の呪縛から救い出すための精神的ケアとは。

サイコオンコロジーの第一人者である名古屋市立大学精神医学教室教授の明智龍男氏は、「『死にたい』と訴える患者は、精神的に『破局モード』にある」と説明する。破局モードとは、「どうしていいか分からない状態」のこと。その状態を一緒に整理して、「死にたい」の背景にある問題に理解を示しながら一つひとつひもといていくのが精神的ケアだ（表4）。

破局モードに陥ると、理性的に考えることが難しくなり、一人では問題を解決できなくなる。そのため、「医療者が問題の整理を手伝うと、それだけで、救われたと感じる患者は少なくない」と明智氏。整理するだけでは解決できない問題ももちろんあるが、まずは解決可能なものを拾い上げ、介入の優先順位を付けて対応の道筋を示すことが重要なプロセスとなる。

身体疾患はうつ病のリスク因子

明智氏によれば、うつ病は「喪失に対する精神的な反応」だ。だからこそ、病気になって健康を失ったり、病気のせいで、それまでできたことができなくなると、誰もがうつ病になる可能性がある。

では、患者がうつ状態にあるか否かは、どのように評価したらいいのだろうか。

うつ病のスクリーニング法として一般的なのは、「気分」と「興味・喜び」を聞く2質問法だ。ただし、何らかの疾患を抱えている場合、気分が落ち込むのは当然のこと。「身体疾患のある患者に用いる際は、『気分』よりも、今まで楽しめたことが楽しめているか、好きだったことが今でも好きかという『興味・喜び』を重点的に確認してほしい」と明智氏。今まで好きだったことへの興味が失われている場合は、うつ病である可能性がより高いと考えられる。

うつ病の評価では、不眠や食欲低下について聞き出すのも有用と一般的には言われているが、原疾患のせいで眠れなかったり、食欲が落ちることはよくあるため、要注意だ。つまり、重い身体疾患を抱えている患者では、DSM-5のようなうつ病の診断指標はあまり役に立たない。

実際、不眠や食欲低下、集中困難が、身体疾患によるものか、うつ病によるものかを明確に判断することは不可能で、両者を区別する必要はないのではないか、と考えられるようになっている。大切なのは、不眠や食欲低下など、生活の質（QOL）を低下させる要因を早期に発見し、緩和のために一早く介入することだ。

余命数週間でも介入できる

不眠や食欲低下が、うつ病によってさらに悪化している可能性があると判断した際は、うつ病への対応を積極的に行いたい。ALSなどで重度の障害があるケースや、癌の終末期などで余命が数週間という状態であっても、うつ病自体は治療でき、生活に支障のないレベルにまで不眠などの症状を回復させることができる。

抗うつ薬は十分な治療効果が得られるのに数週間必要だ。効き始めるまでに、そのくらいの期間を待てるのであれば、抗うつ薬も活用したい。

とはいえ、その場合も薬物療法だけでは不十分だ。例えば、30歳代の乳癌患者でうつ病が疑われるケース。抗うつ薬を処方すればそれで事足りると考える医師はまずいないだろう。うつ病の原因として、治療による副作用がつらい、病気の進行に不安を感じている、家族のことを心配している、経済的な問題を抱えているなど、さまざまな要因が考えられるからだ。「薬物療法の前に、患者の心を悩ませて

名古屋市立大の明智龍男氏は「終末期の患者であっても、うつ病への介入は可能」と強調する。

いる要因を知り、介入する必要がある」と明智氏はアドバイスする。

副作用が強い場合は、主治医に加え、緩和ケア医や薬剤師が対応する必要がある。小さな子どもがいて、その子どものことが心配であれば、臨床心理士やソーシャルワーカーなどに対応を依頼したい。経済的な問題がある場合もソーシャルワーカーの介入が有効だ。患者はさまざまな問題を抱えているので、その中で介入の優先順位を付けながらチームで対応していく。医師はリーダーシップをもって、そのような介入に当たり、必要に応じて抗うつ薬も活用する。

薬剤選択では細心の注意を

薬物療法を実施する際は、薬剤の選択に普段以上の注意を払いたい。副作用のプロファイルを見ながら、併用薬との相互作用への配慮はもちろんのこと、原疾患による身体症状を悪化させない工夫も必要だ。

例えば、進行癌では倦怠感が生じやすく、食欲不振や嘔吐などの消化器症状が出やすい。抗癌薬で吐き気がある患者に、消化器症状の副作用が強い抗うつ薬を投与するべきではないし、オピオイドで眠気が出ている患者に対しては、眠気が出やすい抗うつ薬は控えたい。オピオイドとの薬物間相互作用にも十分注意する。

悩みをひもときながら行う精神的ケアに加えて、一種の行動療法も有効だ。その患者が楽しいと思える状態を探して、それをできるだけ実践できるように援助する。

表4 全般的な精神的ケア

生きる意味・心の穏やかさ・尊厳を強めるケアを行う	これらを脅かしている／支えているものを知り、強化する
信頼関係を構築する	プライバシーを守り、座って対話する。患者に関心を向け、気持ちを分かろうとしていること、一緒に考えていくことを伝える
現実を把握することをサポートする	現状を丁寧に説明し、患者の疑問を明確にする。苦痛への対応法について、具体的、現実的な情報を提供
情緒的サポートを行う	患者の感情を批判せずに受け止める。絶望、孤独、不安、不信、怒りといった否定的な感情を持つことは当然であり、受容する暖かい雰囲気を作るよう心がける。反復・復唱、明確化・要約、沈黙などの技術を用い、非言語的メッセージを大切にする
状況や自己への認知の変容を促す	否定的な認知の変容を試み、患者の自己効力感を高めることを意識する
ソーシャルサポートを強化する	家族・友人など、患者が必要とする関係の維持に配慮する。仕事、季節の行事など社会との交流を維持できるよう配慮する
くつろげる環境や方法を提供する	「気持ちよい」と一時でも思えることを探して実践する
チームをコーディネートする	心理専門職、宗教家、ボランティアなどの関わりをコーディネートする

（「がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 2018年版」を一部改変）

希死念慮のない瞬間に注目

背景にうつ病があり、「死にたい」と訴える患者も、一日中朝から晩まで死にたいと考えているわけではない。どんなときに「死にたい」と感じるかを尋ね、そのような状況を少しでも減らせないかを検討したり、逆に、どんなときには死にたいと感じないかを尋ね、そうした時間をできるだけ長く取れるようにサポートする。

これが「小さな目標」となって行動変容を促し、行動の活性化にもつながる。「終末期の患者にも、難病患者にも実施でき、効果が期待できる」と明智氏は勧める。

次ページでは、この「小さな目標」を患者と一緒に見つけ出すことに成功した緩和ケア医のテクノアサヤマ氏（ペンネーム）による実例を紹介する。

「先生、短命治療ってのはないのかな…」

日経メディカル Onlineより
テクノアサヤマの「今日がいちばんいい日」

どうにもならない坂道に咲く花

医者が患者に言われてドキッとする言葉ランキング上位に間違いなく君臨するであろう言葉がある。

「早く死んでしまいたい」

死に至る病がじりじり進行して、人生の終わりが次第に近づいているのを待つ間、そう漏らす人は決して少なくない。Yさんもその一人だった。

「先生、延命治療はもうしないって言うのは聞いたけどさ、短命治療ってのはないのかな」

Yさんは私に尋ねた。彼はベッドの脇に脚をおろして座り、ソファに座った妻と向かい合っていた。**私が面会用の椅子に座る** > 01 と、横向きに私を見て、しぼり出すように話し始めた。

「おかげさまで、痛みは薬を始めてもらって治まってるよ。でもこれから痛みがひどくなったり、動けなくなったら人の世話にならないといけなくなるでしょ。今以上に動けなくなったらと思うと、情けなくて、とてもつらい。そうなる前に、サッと逝っちゃえるような方法なんてないのかな?」

Yさんが胃ガンと診断されたのは二年近く前のことだった。手術は受けたが病巣が取り切れず、抗ガン剤でつらい思いをするくらいなら残された時間を楽しみたいという希望で、特に追加治療はせず家で仕事をしていた。「いざという時のために」と、緩和ケア病棟の入棟面談に来てからはもう半年が経とうとしていた。その間(かん)も病気はじりじり進み、二週間前に肉まんを食べたあとに吐血。その次の日、緩和ケア病棟に入院した。

「いつ来るか分からない終わりを待つのはつらいよ。明日かもしれない、今日かもしれないって思いながら過ごすのは、真綿で首を締められてるみたいな気分だ。だったら、もう一思いにお願いしたいよ」

半年前に初めて会った時の彼は、「赤ら顔で威勢のいいおじさん」という印象だった。先週入院した時は、最初に会った時より痩せて青白くなってはいたが姿勢はシャンとしていて、「俺の荷物を家内に持たせる訳にはいかないよ」と自分で大きなボストンバッグを持っていた。今ベッドに座っている彼はその時よりも萎んでしまい、彼を見守る妻はまるで、言いにくいことを頑張って言っている小学生くらいの子を見ているような様子だった。

「Yさんは、先のことが分からない中で、だんだん具合が悪くなって不安な日を過ごすくらいなら、早く終わりにしてしまいたい、そんな風に思っているんですね」 > 02

彼の言ったことを繰り返し、私は何と答えようかと考える時間を稼いだ。妻はうなずきながらじっと私を見て、次の言葉を待っていた。

「申し訳ないんですけれども、我々はYさんの命を長くすることができないのと同じように、短くすることもできません。Yさんの命の長さは神様がお決めになることだから、私達にはどうもすることができないんです」 > 03

それを聞いて妻は少し安心したように息を吐いた。私は続けた。

「命の長さはどうすることもできない。でも、その命をどうやって過ごしたいかは考えることができます。そして私達は、もちろんできることとできないことはある訳ですけれども、Yさんとご家族のご希望ができるだけ叶えられるお手伝いをします」 > 04

一語ずつ言葉を選びながら、私は彼の目を

※ここでは、日経メディカルOnlineのコラムから、緩和ケア医と「死にたい」患者との対話をベースにしたエピソードを転載します。なお、このエピソードは、実際の事例に基づいていますが、プライバシーに配慮して一部内容を変更しています。

▶ このエピソードの続きはこちらから
https://nkbp.jp/2Hsad7J

日経メディカル Online

テクノアサヤマ（ペンネーム）●緩和ケア医。「生と死を見つめる」をライフワークに、僻地に緩和ケアを導入するためIターン。音楽と読書が欠かせない生活。愛車はワーゲン。ペンネームの由来は、Daft Punkの名曲「TECHNOLOGIC」。

見て伝えた。「どうすることもできない」を聞いた時の彼は目を伏せたが、その後深く何回か頷いた。沈黙が流れた。その数秒は陰鬱なものではなかった。

「たとえばYさんには何か、楽しみなこととか、目標にすることはありますか」 > 05

そう尋ねてみると彼の目元と口元から緊張が和らいだ。

「娘の誕生日かな。再来週の月曜なんだ」

妻が、やっぱりね、という顔をした。

「それよね。この人、娘が大好きなのよ」

「娘は華やかな仕事だからさ。誕生日はお友達とか、仕事仲間が集まってパーティーなんだよ。『お父さん、私が主役のパーティーは抜けられないんだから、その間に死なないでよ』って言われてるからね。娘に安心してパーティーを楽しんでほしいな。目標って言ったら、それだね」

娘の話をしていると目尻が下がり口角が上がった。入院した時の病状説明で会った時の彼女の姿を思い出した。私の言葉を一言も聞き漏らすまいと、見るもの全てを貫くような強い視線を放っていた大きい目が印象的で、アイボリーのレースのワンピースがよく似合っていた。

再来週の月曜、あと約十日後だ。彼の命の長さはギリギリ持つか、持たないか位の時期と見込まれた。彼が天からもらった残りの命、娘の誕生日が一大イベントになった。

私は娘の誕生日までの日数をカレンダーで数えながら、「終わりの影」が少しでも待っていてくれるようにと祈るような気持ちだった。彼ら家族も同じ気持ちだったのだろう。カレンダーの誕生日の日付にはピンクのマルをつけて、過ぎた日付にはバツ印をつけていた。

あの面談の日から数えて二回目の月曜日が来た。

「おはようございます、今日ですね。おめでとうございます」

私の挨拶でスイッチを入れたように跳ね起き、ベッドの端に腰掛けた彼は恥ずかしそうに笑った。横になったままで話していいといつも言っていたが、私の顔を見るといつも飛び起きて座って話をするのだ。

「えーえ、おかげさまで…特に変わりないですよ」

カレンダーのバツ印は昨日まで伸びて、今日の丸印に追いついていた。昼過ぎには娘、息子、妻が勢ぞろいして、ホールのフルーツタルトを囲んでいた。楕円形のチョコレートには「さゆりちゃん　おたんじょうびおめでとう」の文字。タルトが彼の口に入るのは叶わなかったが、娘を前にしてえびす顔だ。窓辺には、いちだんと目立つ大輪の白いユリの花束が生けてあった。

「さっき花束もらったんだって。もう持ってきてくれたよ」

彼が花瓶を指差し、娘が口に手を当てて笑った。会社の昼休みに抜けてきたというスーツ姿の小柄な息子は、ソファにちんまりと腰掛けてタルトをモグモグ食べていた。妻は立ち上がって私に一礼した。

「おかげさまで、こうしてお祝いできました。ありがとうございます」　（続く）

表題「どうにもならない坂道に咲く花」の真意は？
このエピソードの続きは右上のQRコードもしくは短縮URLからお読みください。

テクノアサヤマ流

「死にたい」患者との向き合い方

01 患者に関心を向け、一緒に考える姿勢を示す

02 否定的な感情を反復しつつ、受容的な態度を示しながら情緒的サポートを行う

03 丁寧な表現で現在の病状を伝え、患者に現実を把握させている

04 患者の自己効力感を高めるために、今からでもできることを明確に伝える

05 患者の「小さな目標」を見つけ、ソーシャルサポートを強化するための声がけを行う

息苦しさへの対応法

呼吸困難への緩和ケアで「死にたい」を予防せよ

COPDや心不全の患者を苦しめる呼吸困難。日常生活の制限が大きく、しばしばうつや不安の原因となる。ただし、病初期から適切に介入すれば、自己効力感を維持でき、その先に潜む「死にたい」気持ちも食い止められそうだ。

2014年の世界保健機関（WHO）の報告では、世界で緩和ケアを要する患者のうち最も多いのが、心血管疾患で38.5％。癌の34％を上回っており、COPDも10.3％を占めていた。心不全とCOPDの8割以上に出現するのが呼吸困難。緩和ケアのニーズが非常に高い症状と言っていいだろう。

「呼吸困難の症状は、『溺れるような苦しさ』と表現されることもあり、死を彷彿させるほどの苦痛だ」。こう語るのは霧ヶ丘つだ病院（福岡県北九州市）院長で呼吸器内科が専門の津田徹氏。呼吸困難から「死にたい」との訴えを発する患者は多くないというが、うつや不安を来し、生きる気力をなくしてしまう患者は後を絶たない。

実際、COPD患者の8割、心不全患者の4割程度がうつ病を合併するとの報告がある。「息切れは『今までできたことができない』という喪失感をもたらす。この喪失感で、うつ病を発症する患者は少なくない」と津田氏。癌のように、診断早期からうつ病を生じる患者は少ないとされるが、長い経過の中でうつ病を発症しやすくなる。

呼吸困難を有する患者に対しては、早めに適切な介入を行うことが「死にたい」という訴えの予防につながる。そうした意味でも昨今、呼吸困難への緩和ケアが注目されている。

COPDでは自責の念を考慮

COPDや心不全などの臓器不全では、疾患に対する標準的な治療が呼吸困難の症状緩和につながる。そのため、まずは原疾患に対する薬物療法をきちんと行うことが求められる。加えて、非薬物療法として、酸素療法や送風、COPDでは呼吸器リハビリテーション（呼吸器リハ）なども呼吸困難の軽減に有効だ。COPDの国際ガイドラインであるGOLDでも、包括的呼吸器リハの実施が不安や抑うつの軽減につながるとされている。

多くのCOPD患者を診ている津田氏は「息苦しくなった際、自分で口すぼめ呼吸を実践し、息苦しさを改善できることを体験してもらうと、患者は自信を取り戻せる」と言う。特に津田氏が重要と語るのが、自己効力感を高める介入だ。COPD患者は、喫煙したことで自ら病気を招いたという自責の念が特に強いため、「先輩患者として喫煙の害を次世代に伝えてもらうなど、何らかの役割を担ってもらうことが大切」と言う。

「COPD患者には自己効力感を高めるような介入が有効」と話す霧ヶ丘つだ病院の津田徹氏。

心不全緩和ケアに診療報酬

COPDに先んじて、包括的な緩和ケアが診療報酬で評価されたのが心不全だ。2018年度の診療報酬改定で、緩和ケア診療加算の対象に入院中の末期心不全が認められ、2020年度の改定で外来患者にも対象が広がった。対象は、適切な治療が施されているにもかかわらず、慢性的にNYHA重症度分類Ⅳ度（ステージD）の症状を呈し、左室駆出率が20％以下で、医学的に終末期と判断された末期心不全患者。

緩和ケアの対象は末期心不全に限定されてはいるが、「心不全患者に対する緩和ケアチームの介入が、少しずつではあるが全国的に始まっている。

「『しんどい』という訴えがあれば、時期を問わず介入すべき」と指摘する甲南医療センターの山口崇氏。

身体的症状のみならず、精神・心理的なサポートや意思決定支援に関するコンサルトも多い」。甲南医療センター(神戸市)緩和ケア内科部長の山口崇氏は、こう現状を語る。

心不全の緩和ケアでも、COPD同様、包括的な介入が求められる。山口氏は「何でも屋」と自身を呼び、身体的な苦痛だけでなく、さまざまな患者の要望にも応じる姿勢を示す。

ただし、難治性の呼吸困難の治療薬として注目されているモルヒネについては、その有効性は認めた上で「呼吸困難が劇的に改善するわけではなく、投与で症状が全て解決することはまれ」と慎重な態度だ。現在、呼吸困難へのモルヒネの投与量はCOPDでは10〜30mg/日、心不全は10〜20mg/日といずれも少量投与が一般的だ。ただし、非癌患者の呼吸困難に対する適応はない。

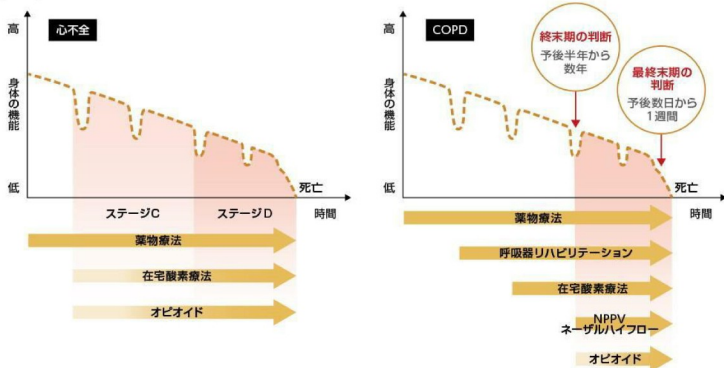
山口氏は、呼吸困難だけでなく、それを増長させる不安感にも注意を促す。「呼吸と不安感は密接につながっており、不安感が高まると息苦しさも高まるため、不安への対応も重要」と語る。ただし、抗不安薬についてはモルヒネ同様に万能ではなく、有害事象への注意が必要で、安易な投与は避けるべきとの考えだ。心理的サポートを含む包括的な介入を行った上で、症例を選んで使用しているという。

「しんどい」患者には緩和ケアを

緩和ケアでは早期からの導入が必要と言われており、呼吸困難に対しても同様だ。山口氏は「身体面・精神面で『しんどい』という訴えがあれば、その後、数年の余命があっても、緩和ケアチームが介入すべき」と強調する。津田氏も早期からの緩和ケア、特に呼吸器リハの必要性を訴えており、「COPDに対する呼吸器リハは、少なくとも在宅酸素療法に至る前に導入するのがベストだ」と話す(図3)。

しかし現状では、心不全の緩和ケアは末期患者に限定されており、「呼吸器リハの恩恵を全く受けられずに亡くなるCOPD患者もいる」(津田氏)。COPDへの呼吸器リハは呼吸機能障害で日常生活に支障があるなどの条件を満たせば保険診療で実施できる。しかし、肺炎などで急性増悪して入院した急性期病院に呼吸器リハを実施する体制がなく、体制を整備している慢性期病院との連携が不十分な場合は、呼吸器リハを受けることなく退院するケースが少なくない。

緩和ケアの対象として代表的なのは癌であり、心不全にもその裾が広がりつつある。しかし疾患を限定せず、「しんどい」患者が緩和ケアによる包括的サポートを受けられれば、うつや不安からの「死にたい」も予防できるはず。非癌患者にも緩和ケアを広げる仕組みの整備が待望される。

図3 終末期の疾患軌道と治療介入時期の目安(取材を基に編集部で作成)

患者との対話の進め方

基本は「反復と沈黙」による傾聴　でも、それだけじゃ物足りない

大城　実は今、50歳代のALS患者さんを担当しています。やりたいことができない状態では、「この病気さえなかったらいいのに」と考えがちで、前向きな気持ちになれないようです。

西川　どう対応していますか。

大城　自分が同じ状況でも、前向きにはなかなかなれないと思います。ですので、できるだけ「反復」ですね。「この病気さえなかったらいいのに」と言われたら、「この病気さえなかったらいいのにと思われるんですね」と返します。書籍にも書きましたが、コミュニケーションの基本は、「反復と沈黙」ですから。相手の言葉を受け止めて、その言葉にこちらの解釈を入れずに「反復」し、相手が沈黙したら、自分も黙って、相手の言葉を待つことは、いつも心がけていることです。

ただし、それだけでは「死にたい」と訴える患者・利用者さんには、不十分なんじゃないかと思うんです。

西川　とはいえ、「頑張れ」という励ましの言葉が必要ではないですよね。

大城　「励まし」は違うと思います。既に十分頑張っているわけですし、楽しいことなんか見つけられない状況だという思いは、こちらも十分理解できるわけですから。私が患者・利用者さんによく言うのは、「出会えてよかった」というような、その方の存在を認めるような言葉がけです。こちら側の気持ちとして、「私はあなたを大切に思っている」というメッセージを送るようにしています。これ、自分が言ってほしいと思う言葉でもあるんですけど（笑）。

西川　「早く死にたい」と言う患者・利用者さんには、「早く死にたいと思うんですね」と反復し、さらに一歩踏み込んで「どうしてそう思うんですか？」と尋ねる。これは、ACPでも基本としていますが、さらに「でも、そんな早く死なれちゃったら、私が悲しいよ」と自分の気持ちも素直に話すのですね。

大城　傾聴は、相手の話を聞くことに徹するわけですし、反復は、「あなた」が主語の「Youメッセージ」を返すものですよね。でも、「死にたい」と訴えるような患者・利用者さんは心身ともに弱っています。そんな時は、「あなたと出会えて、（私は）よかったと思っている」「あなたと今日、ここで一緒に過ごせて（私は）うれしい」という、自分の気持ちを伝える「Iメッセージ」が必要だと思います。

医学的判断を振りかざさない

西川　そもそも、患者・利用者さんは医師に「死にたい」とはなかなか訴えませんよね。でも、大城さんは、よくそ

にしかわ みつのり氏●国立長寿医療研究センター病院緩和ケア診療部／エンド・オブ・ライフ（EOL）ケアチーム医師。1989年岐阜薬科大卒、1995年島根医科大卒、愛知国際病院ホスピスなどを経て2011年より現職。日本エンドオブライフケア学会理事。

対談

西川満則氏（緩和ケア医）×大城京子氏（ケアマネジャー）

写真：吉田 伸毅

この4月に『ACP入門 人生会議の始め方ガイド』を上梓し、医療・介護現場にアドバンス・ケア・プランニング（ACP）を普及させる活動に取り組む西川満則氏と大城京子氏。両氏に、「死にたい」と訴える患者・利用者の実態と、対応で心がけていることについて語り合ってもらった。
（9月15日に収録、文中敬称略）

おおしろ きょうこ氏●Old-Rookie 快護相談所和び咲び副所長・介護支援専門員。2000年愛知総合看護福祉専門学校卒、介護老人保健施設、米国滞在などを経て、2019年より現職。

う言われるんですよね。

大城 しょっちゅうですね（苦笑）。

西川 それだけ、信頼されているんですよね。医師はどうしても患者・利用者さんと距離がありますが、特に「医学的判断」を振りかざしてばかりいると、信頼されません。例えば、痛みや倦怠感は本人しか分からない。画像診断や各種検査で痛みの原因が明らかでない場合に「そんなに痛いですか？」（痛いはずないんだけど……）と対応すると、患者は「理解されていない」と感じて、心を閉じます。まずは本人の主観をしっかり受け止めないといけませんね。ところで、同じ「死にたい」という訴えでも、その方の状況により意味合いが異なりませんか。

大城 確かに違いますね。80歳代後半以降で、特に持病もないのに徐々に体の機能が衰えている方と、それよりも若年で、癌などの病気がある方では、深刻さが違うように感じます。

若年の方では、精神的なダメージが大きいことが多いですね。生きるのが苦しい感じがします。また、疼痛など身体的な苦痛も強いです。

西川 一方、超高齢者では、「死」が身近になっているのか、「死にたい」が挨拶代わりのような……。

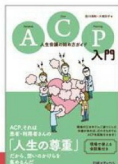
大城 はい。超高齢の患者・利用者さんでは、既に、いろいろ経験していて、もう特にやりたいことがないというケースは少なくないです。このような場合は、素直に自分の気持ちを表現してくれているのかなと感じます。

楽しく今日を過ごす、もしくは楽しくなくても今日を過ごす。それしかないですよね。ただ、私は、先にも述べましたが、「（あなたに）会えて（私は）よかった」という「Iメッセージ」を伝えつつ、次の約束をするようにしています。「次回は○日に来るから、またお話ししましょう」という些細な約束ですが、ほんの少し先の未来につながる小さな目標を持ってもらえたらと思っています。

西川 病院内で、治療者である医師にはなかなか見せてくれない顔や本音を、在宅では見せてくれているんですよね。介護職は、「患者・利用者さんの希望通りにする」ことに重きを置いていて、患者・利用者さんの代弁者にもなり得る存在です。治療やケアの方針を決める際は、介護職もチームに参加してもらって、患者・利用者さんの希望に添った提案をしたいですね。

そのためには、医師が持ちがちな「治療優先主義」、すなわち、「病気を治すことがいいことだ」「できるだけ長生きさせることがいいことだ」という価値観とは異なる考えがあることを医師は理解する必要があると思います。

また、人は理性だけの生き物ではないので、「情（感情）」を大切にすることですよね。我々はよく「ACPは情に始まり、情に終わる。その間は理（論理、理屈）で考える」と言いますが、「死にたい」と訴える患者さんへの対応も、その訴えの背景にある苦痛を緩和することはもちろんですが、その前後では、情を大切にすべきだと思います。

▶ 対談のロングバージョンはこちら
https://nkbp.jp/2HxY8hm
日経メディカル Online

ACPの先駆者である2人が、そのノウハウを分かりやすく、かつ楽しく解説。医療・介護の現場でよくある症例を取り上げ、ACPの進め方を会話形式で紹介しています。本書を読むだけで、誰でもACPを上手に実践できるようになること間違いなし！

ACP入門
人生会議の始め方ガイド
定価 2,700円＋税
日経BP
A5判、172ページ
2020年4月27日発行

SPECIAL REPORT

対談◎COVID-19による肺炎の実像に迫る【治療編】

「コロナ肺炎が急変して挿管」は回避できる

これまで250人余りの新型コロナウイルス感染症(COVID-19)患者を受け入れてきた国立国際医療研究センターで第四呼吸器内科医長を務める泉信有氏と、JCHO東京山手メディカルセンターの徳田均氏のオンライン対談です。前回の診断編に続き、今回はCOVID-19治療の最前線について、国立国際医療研究センターがこれまでに蓄積した経験知に徳田氏が迫ります。　(8月18日に収録、文中敬称略)

徳田　8月頭に、国立国際医療研究センターが国内の新型コロナウイルス感染症(COVID-19)患者レジストリ研究の中間解析結果を公表しています。全国227施設の入院症例2638例が対象で、入院経過中に酸素投与が不要だった軽症者は60%、挿管やECMO(体外式膜型人工肺)が必要だった患者は8.5%。入院時重症だった患者(酸素投与が必要など)は、5人に1人以上が挿管やECMOを必要としたものの、非重症者では2%未満でした(図1)。重症化は圧倒的に高齢者で多いことも示されました(図2)。

併存疾患としては、これまで言われてきた心血管障害や高血圧、糖尿病、肥満に加えて、COPD以外の慢性肺疾患が挙げられましたが(表1)、これは具体的にどのような疾患ですか。

泉　我々の経験では、COPD以外は全て気管支喘息でした。ただし、喘息の合併が重症化に関与しているイメージはあまりなかったです。

徳田　米国疾病管理予防センター

徳田 均氏
JCHO東京山手メディカルセンター
1973年東京大卒。癌研究会付属病院(現、がん研有明病院)などを経て、1991年より社会保険中央総合病院(現、JCHO東京山手メディカルセンター)呼吸器内科部長。　(写真:秋元 忍)

泉 信有氏
国立国際医療研究センター第四呼吸器内科医長
1993年熊本大卒。1999年に東京大で医学博士を取得。帝京大呼吸器内科助手などを経て、2008年より現職。

(CDC)は、喘息は重症化のリスク因子になるとしていますが、国内からは逆の報告が出ています。もう少し症例の蓄積が必要そうです。

泉　はい。一方でCOPD患者では、すりガラス陰影が一気に広がり酸素化が悪化する症例を多数経験しています。そもそも呼吸器の予備能が限られることもあり、酸素投与が必要になりやすいと感じています。肥満は、BMIが30を超えるような方が若年でも重症化しやすい印象です。我々の施設で酸素療法、特に高流量の酸素投与が必要となった症例は、ほとんどが糖尿病や肥満を合併していました。

徳田　味覚・嗅覚障害についてはどうですか。海外では5割近くと高頻度に合併すると報告されていますが、今回の中間解析では、味覚障害は17.1%、嗅覚障害は15.1%でした。

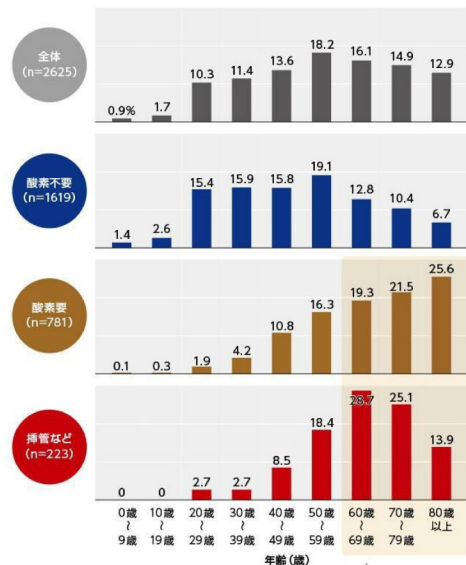
泉　私の印象では、肺炎の重症例ではこれらの訴えは少ないです。軽症者に多い訴えなのではないかとすら感じています。海外からもそのような論文が出ています（DOI: 10.1002/alr.22592 Epub 2020 Jun 7.）。

徳田　今回の国内入院症例の中間解析では、全体の死亡率は7.5%で、英国26%、米国ニューヨーク州21〜24%、中国28%に比べて圧倒的に低いですね。この要因は何でしょうか。

泉　入院患者の転帰に差があるのは、医療技術の差というよりは医療へのアクセスの差が影響しているように思います。2009年の新型インフルエンザのときも、米国では発症しても保険制度の関係などで医療機関を容易には受診できない状況でした。日本は国民の意識が高く、医療機関にも速やかにアクセスできます。新型インフルエンザにおいて日本の死亡率は

図1　入院後最悪時の状態の内訳

※ 酸素投与・人工呼吸器管理・SpO_2 94%以下・呼吸回数24回/分以上
※※ ECMO導入は全体の1.2%
（厚生労働省科学研究費「COVID-19に関するレジストリ研究」の中間報告を一部改変、図2、表1とも）

図2　入院後最悪時の状態の年代分布

海外に比べて格段に低かった、その要因の一つとして医療アクセスの差があるといわれています。

徳田　入院してから亡くなるまで、初期のイタリアなどは平均1週間程度であったといわれ、欧米では重症になってから担ぎ込まれる例が多かったのではないかと思います。

泉　当院にかかりつけの米国人患者の中には、自国で新型コロナになっても病院にかかれないので、日本にいてよかったと話される方もいました。

徳田　死亡率には医療文化の差が影響している可能性が大きいというのは納得のいく話です。

凝固療法も積極的に併用

徳田　ところで、重症化の要因としては、肺血栓塞栓症の関与が指摘されていますね。

泉　当院では、これまで約250症例を診ており、疑い例には躊躇なく造影CTを行っていますが、血栓塞栓症で重篤化した症例は一例もありません。死亡例は皆、肺炎が重篤化してびまん性肺胞障害（diffuse alveolar damage；DAD）を生じ、呼吸不全で亡くなっています。

徳田　それは驚きですね。ドイツでは剖検例で高率に肺の血栓塞栓症がみつかり、それが死因に関わっていたとされています。日本人と欧米人とでは血栓形成の起こりやすさが違うとは以前から言われてきました。その表れでしょうか。

泉　ウイルスによる内膜障害で凝固障害が惹起され、さらに炎症が増強される可能性があるため、我々は、Dダイマー上昇例には抗凝固薬（ヘパリンを中心、出血傾向がある場合はDOACに切り替え）を併用しています。具体的には、Dダイマーが5μg/mL以上、もしくはDダイマーが2〜3μg/mL程度でも、酸素投与が必要で増悪しそうなすりガラス陰影を認める患者には、早めに抗凝固療法を併用しています。比較データがないので推測でしかありませんが、早めに抗凝固療法を併用することで、血栓塞栓症を予防できている可能性はあると思っています。

表1　国内レジストリで示された重症化に関連する併存疾患

併存疾患
うっ血性心不全
末梢動脈疾患
COPD
慢性肺疾患（COPD以外）
軽症糖尿病（合併症なし）

徳田　人種的な差や医療アクセスの差に加え、医療の内容の差、日本におけるきめ細かな対応が、疾患そのものの経過を変え得るということかもしれませんね。海外のデータをそのまま日本に持ってくるべきではないという根拠にもなりますね。

臨床検査値で重症化の予測に役立つ項目はありますか。これまでに、CRP、リンパ球、フェリチン、LDH、Dダイマーなどが挙げられていますが。

泉　その5項目はいつも気にかけています。Dダイマーは抗凝固療法の指標になり、LDHは肺障害を反映していると考えています。リンパ球が低下している症例は多く、リンパ球が上昇してくると「山を越えたな」と安心します。フェリチンやCRPは炎症の指標としています。

徳田　リンパ球がなぜ減少するのかは、大きな謎ですよね。

泉　当初は、ウイルス血症を反映してリンパ球が減るのかと考えていましたが、PCRによるウイルスの半定量値とリンパ球数に相関はなさそうです。

急変の本当の意味は？

徳田　画像検査に加え、血液検査をうまく活用しながらきめ細かく診療されていることがよく分かりました。ところで、COVID-19では、症状が軽微な場合でも、7〜10日目に急激な悪化を生じることがあるといわれていますね。「昨日まで元気だったのに急変して挿管が必要になった」という話です。その理由としては、実際には肺炎が徐々に進行しているがそれが分からなかった場合と、実際に肺病変が急激に進行する場合の2つが考えられますが、先生はどうお考えですか。

泉　ある時点から肺病変が加速度的に悪化している可能性はあります。ただそれでも、酸素飽和度の評価をきちんと行っていれば、呼吸状態が悪化する患者は拾い上げられます。

そのために重要なのは、SpO_2の測り方です。昨今、パルスオキシメーターが軽症者用の宿泊施設に配置されていると聞きますが、安静時だけの測定では不十分で、それだけでは、「昨日まで元気だったのに急変して挿管」という事態は生じ得ると思います。トイレに行った後などの労作後の評価を併せて行うことで酸素化能の低下を正しく把握でき、このような工夫で、呼吸状態が悪化してきている患者を、重症化前に把握することは十分可能

図3　COVID-19へのレムデシビル投与による回復率比のサブグループ解析

サブグループ	患者数	回復率比（95%信頼区間）
全患者	1059	1.32(1.12-1.55)
地域別		
北米	844	1.33 (1.11-1.59)
欧州	163	1.40 (0.90-2.16)
アジア	52	1.20 (0.65-2.22)
人種		
白人	563	1.39 (1.12-1.73)
黒人	219	1.14 (0.81-1.61)
アジア人	134	1.04 (0.68-1.57)
その他	143	1.89 (1.15-3.10)
民族グループ		
ヒスパニック・ラテン系	247	1.23 (0.88-1.72)
非ヒスパニック・ラテン系	748	1.33 (1.10-1.61)
年齢		
18歳以上40歳未満	119	2.03 (1.31-3.15)
40歳以上65歳未満	558	1.16 (0.94-1.44)
65歳以上	382	1.37 (1.02-1.83)
性別		
男性	682	1.31 (1.07-1.59)
女性	377	1.38 (1.05-1.81)
症状継続期間		
10日以下	664	1.28 (1.05-1.57)
10日超	380	1.38 (1.05-1.81)
ベースラインにおける臨床的重症度		
4（酸素投与なし）	127	1.38 (0.94-2.03)
5（酸素投与あり）	421	1.47 (1.17-1.84)
6（ネーザルハイフローや非侵襲性陽圧換気あり）	197	1.20 (0.79-1.81)
7（人工呼吸もしくはECMOあり）	272	0.95 (0.64-1.42)

0.5　1.0　2.0　3.0　4.0

プラセボ優位　レムデシビル優位

（出典：DOI: 10.1056/NEJMoa2007764）

です。当科では、ある時突然、急変して挿管が必要になるという症例はこれまでありません。

徳田　SpO_2の正しい評価で「急変」は早期に発見し得るということですね。安静時のみの評価では酸素化障害を十分検出できないので、労作後の評価も併せ行うべきであるということは、呼吸器を専門としない先生方もぜひ銘記してほしいことです。

徳田　いよいよ治療の実際についてお伺いしたいと思います。まず、酸素補給方法についてお伺いします。ネーザルハイフローや非侵襲性陽圧換気（NIPPV）の有用性は一時的であり、結局は挿管にいたるという米国からの論説がBMJに出されていますが（doi:10.1136/bmj.m1786.）、泉先生はどう考えますか。

ネーザルやNIPPVを活用

泉　ネーザルハイフローやNIPPVで持ちこたえる患者はたくさんいます。確かに、これらでは足りずに気管挿管が必要になるケースは存在しますが、それはごくわずかです。現在、我々の目標は、「挿管を避ける」ことです。挿管すればそれだけで治療は長引きますし、合併症のリスクが上がります。すぐ抜管できるだろうと思って挿管した患者でもなかなか抜管できないということも多々あります。そのため、できるだけ挿管を避けたいと考え、ネーザルハイフローやNIPPVを積極的に用いています。

ネーザルハイフローやNIPPVでは

エアロゾルが発生するため、気管挿管に比べて院内感染リスクが高いと考えられており、4月上旬ごろまでは、その使用を少し躊躇しましたが、医療側もN95マスクをはじめとした個人防御具（PPE）の使用などで院内感染は回避し得ると考え、積極的に使用するようになりました。さらに、HEPAフィルター付きの衝立（パーテーション）をうまく活用して、患者のベッド上に空気の流れを作るという対策も行っています。これらの対策により、当院では院内感染は出ていません。

徳田　挿管せずに済むのであれば、そんなにいいことはありませんね。かつ、メディカルスタッフの感染者がゼロというのは素晴らしい。ECMOはどうですか。挿管もそうですし、ECMO導入を減らすことも大切ですね。

泉　ECMO導入は、当科ではこれまでいませんし、当院全体で6人程度だったと思います。ECMOを行うとなると、医療スタッフも多数必要で、負担も大きいので、できるだけ避けたいところです。肺保護の観点から、ECMOの適応を早めに見極めることは重要ですが、挿管になってもECMOが必要にならないような対応、そもそも挿管にならずに済むための介入が重要だと思います。

ステロイドを軸に治療

徳田　挿管を回避しつつ、どんな治療を行っているのですか。

泉　抗ウイルス薬であるレムデシビルやアビガンに関する臨床研究に参加していますが、正直なところ、解熱、酸素化の改善などの臨床効果を実感できた症例はこれまでありません。実際、NEJMに掲載されたレムデシビルに関する臨床研究の結果では、そもそもアジア人でプラセボとの有意差を示せていません（図3）。医療セッティングの違いが影響しているのかもしれませんが、実際に投与してみても、あまり効果を感じないというのが率直な感想です。ただ、免疫抑制薬を使用しているような免疫低下状態の患者で、長期にわたるウイルス感染の持続が示唆される症例では抗ウイルス薬は大きな意味を持つかもしれません。

その一方で、抗炎症薬だけで治癒した症例も出てきています。そのため、ステロイドを軸とした抗炎症治療を積極的に実施しています。

徳田　なるほど。重症化にはサイトカインストームが強く関わっていると言われていますので、やはり炎症を抑える治療が重要になりそうです。デキサメタゾンの有効性が国際的に認知されたことは抗炎症治療の有効性を知らしめるものでしたね（図4）。

泉　はい。我々は2月のダイヤモンド・プリンセス号の頃から、ステロイドを使用しています。それがエビデンスとして示されたことをうれしく思っています。ただ、この研究成果には注意点があるとも考えています。

デキサメタゾンの有効性は示されたものの、死亡率を3分の1に減らしたのみであり、臨床の現場ではまだまだ不十分な成果です。この研究では1日投与量6mgですが、我々は これまでの経験から、酸素需要量が急速に増加してくるような急性期の症例では、それでは不十分な場合が多々あると考えています。我々はメチルプレドニゾロン1mg/kgを使用していますし、それでも効果が不十分で追加が必要と判断した際は、十分に症例を選んだ上でパルス療法（ソル・メドロールで500mg/日程度）も行っています。

実は、2月頃は診療科内でもステロイド使用に対して懐疑的な意見が少なくありませんでした。早い時期にWHOが臨床研究以外での使用を推奨しないと声明を出したためです。しかし合併症が生じるリスクが高い高齢者で、挿管を避けるためにステロイドを用いたところ、感染症の悪化や合併症もなく挿管回避を達成できました。これを皮切りに、肺を中心とした炎症を早く抑えるために、必要な量のステロイドを早く使用しようという意識になり、患者の状況に応じて高用量を用いることも安全であるとの経験を積み重ねているところです。

大量のステロイドを使用しても炎症を抑えて挿管を予防しよう、もしくは挿管になった患者であってもステロイドを軸とした抗炎症療法で肺局所の炎症を制御し、抜管にもってこようという流れになっています。逆にステロイドをうまく使わないと、挿管症例が増えるのではとの危機感もあります。

実際、ステロイド療法をしっかり行うと、酸素化の数値は改善し、陰影も軽減して、LDH、Dダイマーが下がり、熱が下がり食事ができるようになる。弱ってぐったりしていた患者が起き上がって食事ができ、アルブミンも上昇してくる。症状の緩和は明らかです。

徳田　なるほど、思い切った抗炎症治療が必要ということですね。病気の機序がサイトカインストームであればステロイドは理論的にも絶対使うべきだと思っていましたが、現場で既に活用して成果を挙げているというお話をお伺いして心強く思います。

ステロイドの使用については、当初、コロナ肺炎からの回復に必要なリンパ球の回復を妨げる、また血栓形成や感染症のリスクがあるとして慎重な意見があったのですが、その一方

で中国からメチルプレドニゾロンの有効性が幾つか報告されています。また、わが国の臨床の現場からは、ステロイドを積極的に使用して良い結果を得たとの症例報告が日本感染症学会のホームページのCOVID-19症例報告欄に多数寄せられています。

第3相試験で上乗せ効果が示されなかった、抗インターロイキン6受容体抗体トシリズマブ（商品名アクテムラ）についてはどうお考えですか。

泉　少数例経験があり、もしかしたらステロイドよりも切れ味はいいかもしれないと感じています。フェリチンの下がり方もそうですが、CT画像上も虚脱や索状影など、いわゆる線維化陰影を残さずに消退する症例を経験しました。副作用も少ない印象です。

現在、抗炎症治療の中心はステロイドで、1mg/kgで効果が限られない場合は、症例を選びながらパルス療法を用いています。今後、その際の選択肢にトシリズマブも加わってくる可能性はあるのではないかと考えています。

徳田　抗菌薬の併用についてはどうお考えですか？

泉　気管挿管などを行い、喀痰から有意な細菌が検出された症例には投与していますが、それ以外では抗菌薬はルーチンに使用していません。

徳田　インフルエンザの場合は、細菌感染が合併しやすいことがよく知られており、約100年前のスペインインフルエンザでは、続発性細菌性肺炎が大きな死因だったようですが、COVID-19では全く違うのですね。

泉　COVID-19に対しては、抗炎症治療が主軸になるというのが、これまでに得た経験に基づく治療戦略です。

後遺症としていろいろ指摘されていますが、その一つに息苦しさがあります。私はこの一部は器質化肺炎（OP）ではないかと考えています。

コロナ肺炎の炎症をステロイドなどでしっかり抑えることは生命予後を改善するだけではなく、瘢痕化、器質化を最小限にすることにつながると思っていますが、さらに、ある程度、器質化した肺病変に対しても、それを改善させる効果がありそうです。

図4　人工呼吸器を要した患者に対するデキサメタゾン上乗せによる死亡率減少効果

（出典：DOI: 10.1056/NEJMoa2021436）

抗炎症治療は後遺症にも効く!?

発症から1カ月以上経った方で、肺病変が悪化してくる患者がいました。ウイルスは陰性化したので、在宅酸素を導入した上での退院を検討していました。経気管支凍結生検（クライオバイオプシー）で、ウイルス蛋白は証明できず、病理学的にOPを確認できたため、ステロイドパルス療法を実施しました。その結果、在宅酸素療法が不要な状態で退院できました。

早め早めの抗炎症療法が治療では重要なのはもちろんですが、急性期のみでなく、1カ月以上経過したような亜急性期でも抗炎症治療によって患者の呼吸機能を改善し得る可能性を示せたと考えています。

徳田　ウイルスが検出されなくなった時点で治療終了とするのでなく、後遺症があればその病態を解析してきちんと治療すれば、肺機能の回復、患者のQOLの回復につながり得るということと伺いました。

今、コロナ肺炎の新たな問題として、様々な後遺症がかなりの率で見られることが問題になっています。COVID-19の免疫学的研究で有名な米国エール大学教授の岩崎明子氏がこの問題に言及し、後遺症は免疫機構の暴走の末に、体内にできた抗体が自己組織を攻撃する、一種の自己免疫疾患ではないかと述べています。いずれ解明されてくるでしょうが、重症コロナ肺炎は免疫の暴走であることを踏まえて、その暴走を最後まで制御していくことが、後遺症を残さないためにも、あるいは残った場合にそれを治していくためにも必要そうです。

［主訴］

67歳男性。倦怠感

以前から自覚していた倦怠感が、2日前に増悪した。2日前まで食事や服薬はできたが、前日から食事が取れず、トイレの中で動けなくなった。半日以上たってから妻に発見され、救急車で名古屋第二赤十字病院の救急外来に搬送された。

名古屋第二赤十字病院症例カンファレンス

症例提示：野口 善令（総合内科）
司会： 篠田 和宏（総合内科）
出席者： 医学生A、B、C、研修医、D、E、F

研修医、医学生向けに、毎週木曜日に開催。救急外来、総合内科の受診患者を題材に、鑑別診断を考え、病歴聴取、身体診察、検査オーダーを正しく効率的に進めるためのトレーニングを目的としている。

野口 倦怠感が強くて動けないという60歳代男性が救急搬送されました。来院時のバイタルは血圧119/78mmHg、心拍数80回/分、呼吸数18回/分、体温39.4℃、SpO_2 96％（室内気）です。意識レベルは、JCS（Japan Coma Scale）I－1でした。

篠田 病歴では、何から確認しましょうか。

研修医D 動けないのは力が入りにくいためでしょうか。

野口 筋力低下や麻痺はありません。

研修医E 発見された時の状況は？

野口 奥さんが、前日の夜、仕事から帰宅した際に夫がトイレに入っているのは確認したものの、いつもトイレが長いので、そのまま先に寝てしまったそうです。今朝、トイレで動けなくなっていたので救急車を呼んだそうです。

医学生A 主訴の倦怠感はいつから続いていますか。

野口 始まりははっきり覚えていないものの、だいぶ前からだそうです。ひどくだるくなってきたのが2日前で、今朝は、トイレの中で動けなくなっていました。

篠田 昨晩から今朝までずっとトイレの中にいたということですね。

医学生B 発熱がありますが、これはいつからでしょうか。

野口 自覚はなく、来院時の体温測定で分かりました。

医学生C シックコンタクトはありますか。

野口 特にありません。

研修医D 鼻水、喉の痛み、咳など感冒症状はありますか。

野口 鼻汁は少しありますが、咽頭痛、咳はありません。

医学生C 呼吸困難や息切れはありませんか。

野口 ありません。

研修医E 頻尿や排尿時痛などの泌尿器系の症状は？

野口 ありません。

研修医F 腹部症状は？

野口 腹痛、下痢・嘔吐もありません。

医学生C どこか痛いところはないでしょうか。

野口 痛みの訴えはありません。

研修医E 悪寒戦慄はどうでしょう？

野口 ありません。

医学生B 外傷歴は？

野口 ありません。

篠田 自覚症状は、倦怠感と鼻水のみということですね。

研修医D 既往歴は？

野口 高血圧、糖尿病、頭蓋咽頭腫で5年ほど前に手術を

受けています。

篠田 では、服用薬も確認しましょう。

野口 アムロジピン(ノルバスク他)、オルメサルタン(オルメテック他)、ボノプラザンフマル酸(タケキャブ)、レボチロキシンナトリウム水和物(チラーヂンS)、ヒドロコルチゾン(コートリル)、フルドロコルチゾン酢酸エステル(フロリネフ)、デスモプレシン酢酸塩水和物(ミニリンメルト)、成長ホルモン製剤のヒューマトロープ(一般名ソマトロピン[遺伝子組換え])です。

研修医F 成長ホルモン、抗利尿ホルモン、甲状腺ホルモン、副腎皮質ステロイドを補充しているんですね。来院前は、ちゃんと服用できていたのでしょうか。

野口 奥さんの話では、2日前までは普通に食事をして内服薬も飲んでいたということでした。前日から食べられなくなり、服用もできていなかったようです。ただし、救急車に乗る前にコートリルとチラーヂンSを奥さんが飲ませていました。

研修医E 注射薬は最後にいつ打ちましたか。

野口 本人は覚えておらず、奥さんは前日の朝だろうと。

篠田 次は身体診察にいきましょう。何を確認しますか。

医学生A 一般診察所見は?

野口 胸部所見は心音、呼吸音ともには異常なし。腹部は平坦・軟で圧痛なし。

医学生B 口腔や眼の所見は?

野口 貧血・黄疸なし。咽頭発赤、白苔、腫脹なしです。

研修医F 関節腫脹や圧痛はありませんか。

野口 ありません。

医学生C 項部硬直はありますか。

野口 ありません。

医学生 甲状腺腫脹は?

野口 甲状腺に腫脹なし、圧痛なし。

医学生A 下腿浮腫や頸静脈怒張は認めませんか?

野口 頸静脈怒張も下腿浮腫もありません。

医学生B アセトン臭はありませんか。

野口 特異的な口臭はありませんでした。

研修医F 皮膚初見は?

野口 大腿の裏側から臀部にかけて発赤と皮膚剥離を認めました。

篠田 お尻が赤くなって皮がむけていたということですね。

医学生A トイレにずっと座っていたから?

篠田 便座にずっと座っていたために、圧迫による筋挫滅もしくは低温やけどを生じたと考えられます。

篠田 満月様顔貌はないですか?

野口 顔貌は普通で特に異常は認めませんでした。

篠田 ここまでをまとめると、67歳男性が倦怠感で動けなくなり救急搬送された。倦怠感はだいぶ前からあるが、2日前に増悪。2日前までは普通に食事を取っていたが、前日から食事が取れなくなり、薬の服用もできていない。来院時のバイタルは、高熱はあるが血圧、心拍、呼吸数に乱れはなく、身体所見上も明らかな異常はない、ということですね。

自覚症状は強い倦怠感と鼻水

篠田 では、次に鑑別診断を挙げてみましょう。

研修医E 何らかの感染症。

篠田 具体的には?

研修医E 尿路感染症、肺炎など気道感染症、胆道感染症などコモンな感染症でも、臓器症状に乏しく動けないとか衰弱したようになるのは高齢者ではあると思います。あとは結核や感染性心内膜炎なども。

研修医F 同じ理由で心筋梗塞や心不全も除外したい。

医学生B DKA(糖尿病性ケトアシドーシス)、HHS(高浸透圧性高血糖状態)、低血糖。

研修医E 外傷歴はないようですが、筋力低下がないのに動けないことから慢性硬膜外血腫。筋力低下はあったが軽快したと考えれば周期性四肢麻痺。低カリウム血症。

篠田 それらだと発熱と倦怠感を説明できるかな?

研修医C 劇症肝炎。

研修医D ステロイド補充中なので副腎クリーゼも。

篠田 では、次。ルーティンの検査に追加したい検査はありますか。

医学生A 特に電解質を。

医学生B 血液培養を3セット、あと尿培養も。

研修医F 心筋梗塞の除外目的で心電図は早めに取りたいです。

研修医E コモンな感染症は確認して除外する必要があると思います。

野口 では、検査結果です。

篠田 Hb 17g/dL、Ht 51.7%、血清クレアチニン 1.75mg/dL、BUN 24.5mg/dLと血液濃縮があり脱水気味。白血球は7600/μLと基準範囲内ですが、CRPは17.41mg/dLと上昇しています。CK(1682 IU/L)の上昇は筋挫滅のた

めでしょう。

研修医　尿検査では、白血球尿は認めません。ケトン体定性が1+ですが、最近食事が取れていなかったことを反映しているのでしょうか。

篠田　DKAであれば通常、尿ケトンはもう少し高いでしょう。1日飲まず食わずだと1+程度にはなりますね。また、血糖値が75mg/dLと低めなのでDKAは考えにくい。

野口　心電図は特異的な異常はなく、胸部X線では、肺炎、心不全を示唆する所見はありません。単純CT検査でも異常所見は見つからず、また、数日後に得た結果ですが、血液培養、尿培養ともに陰性でした。

患者は、頭蓋咽頭腫（下垂体周辺）の手術既往があり、その後、成長ホルモン、抗利尿ホルモン、甲状腺ホルモン、副腎皮質ステロイドの補充を受けていました。これから下垂体機能不全を原因とする二次性（中枢性）の副腎不全があったことが疑われます。今回、少なくとも1日は退薬があったので、副腎クリーゼをまず疑いました。内分泌検査はACTH（副腎皮質刺激ホルモン）が2pg/mL（基準範囲7.2-63.3）と非常に低く、血清コルチゾールは16.7μg/dL（基準範囲4.4-21.1）でした。救急搬送前にコートリルを服用しているので解釈が難しいですが、コートリル服用前の血清コルチゾールはもっと低かったが服用後に少し上がってきていると推測します。軽度の副腎不全は慢性的にありそうで、それが以前からあった倦怠感の原因だと推量されます。TSH（甲状腺刺激ホルモン）が0.01μIU/mL未満と低いのは、中枢性の甲状腺機能低下症を反映しています。

入院させ補液しつつステロイドを補充投与したところ翌日には解熱して倦怠感も改善し、CRPもpeak outしました。このような経過から、副腎クリーゼと最終診断しました。副腎クリーゼの原因は頭蓋咽頭腫切除の影響で生じた汎下垂体機能低下症です。来院時、ショック状態といえるほどの血圧低下はありませんでしたが、普段、2種類飲んでいる降圧薬を当日飲んでいなくても血圧が119/78mmHgだったので、この患者としては血圧は低めだったのだろうと考えます。また、JCSはⅠ-1でしたが、複雑なことをうまく表現できず、軽い意識障害もあったのだろうと思います。

研修医E　感染はあったのでしょうか。

野口　鼻汁があったことからウイルス性上気道炎など何らかの感染がきっかけになった可能性はあります。ステロイド補充投与のみで解熱し、CRPもpeak outしているので、低温やけどによる組織障害による影響でCRPが上昇していたと考えました。

副腎不全の診断は、血清コルチゾール値からある程度見当が付きますが、今回のケースのように、来院前に服用していると、コルチゾールが基準範囲内となってしまう場合があります。また、ショックや低血糖など非常にストレスがかかった状態では、コルチゾールが誘導分泌されるので高値になるのが正常です。そのため、ストレス下で、これが基準範囲内の場合にはストレスに反応できていないとして副腎不全を疑う必要があります。

結 果

副腎クリーゼ、汎下垂体機能低下症

副腎クリーゼは、慢性副腎不全患者などで、副腎機能がストレスによる需要増加に追いつかず、副腎皮質ホルモンの欠乏が急激に重症化して意識障害、ショックなどを来した状態である。症状は非特異的で、消化器症状（悪心、嘔吐、腹痛）、体温異常（発熱、時に低体温）、循環器症状（低血圧、虚脱、ショック状態）、意識障害などが組み合わさって出現する。

副腎機能低下症を持つ患者で強度の倦怠感のため、起き上がれない、だるくて動けない、食事が一切できないなどの症状が出現した場合は、副腎クリーゼを強く疑い、採血後、直ちにステロイド補充を開始する。

POINT

副腎不全を有し、ステロイドを補充されている患者で低血圧、倦怠感、食思不振、嘔吐、下痢、腹痛、原因不明の発熱を認めた際には副腎クリーゼを必ず想起する。

※ 各薬剤の詳しい情報は日経メディカル Onlineでご覧ください。
アクセスにはQRコードもしくはその下のURLをご活用ください。

東京慈恵会医科大学附属病院薬剤部 北村 正樹 氏

アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬（ARNI）

サクビトリルバルサルタン

エンレスト錠50mg、同錠100mg、同錠200mg
（製造販売：ノバルティスファーマ、提携：大塚製薬）

https://nkbp.jp/33cLqf4

- 服用後、体内でサクビトリルとARBのバルサルタンに解離して作用する慢性心不全治療薬
- サクビトリルはネプリライシンを阻害することで、利尿作用や心肥大抑制作用を示す

2020年8月26日、慢性心不全治療薬サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物（商品名エンレスト錠50mg、同錠100mg、同錠200mg）が薬価収載と同時に発売された。本薬は6月29日に製造販売が承認されていた。適応は「慢性心不全（ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る）」、用法用量は「成人に1回50mgを開始用量として1日2回投与。忍容性が認められる場合は、2～4週間間隔で段階的に1回200mgまで増量。1回投与量は50mg、10mgまたは200mgとし、いずれの投与量においても1日2回投与。なお、忍容性に応じて適宜減量」となっている。

末梢COMT阻害薬

オピカポン

オンジェンティス錠25mg
（製造販売：小野薬品工業）

https://nkbp.jp/3jWvdRZ

- レボドパ製剤との併用でパーキンソン病を治療する1日1回投与のCOMT阻害薬
- 末梢でレボドパの代謝を阻害することで、レボドパの脳内移行を効率化する

2020年8月26日、パーキンソン病治療薬オピカポン（商品名オンジェンティス錠25mg）が薬価収載と同時に発売された。本薬は6月29日に製造販売が承認されていた。適応は「レボドパ・カルビドパまたはレボドパ・ベンセラジドとの併用によるパーキンソン病における症状の日内変動（wearing-off現象）の改善」、用法用量は「レボドパ・カルビドパまたはレボドパ・ベンセラジドと併用する。成人に1日1回25mgを、レボドパ・カルビドパまたはレボドパ・ベンセラジドの投与前後および食事の前後1時間以上あけて投与」となっている。

抗悪性腫瘍薬／MET阻害薬

カプマチニブ

タブレクタ錠150mg、同錠200mg
（製造販売：ノバルティスファーマ）

https://nkbp.jp/3h7FF7C

- MET遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌を治療する2番目のMET阻害薬
- METチロシンキナーゼを介したシグナル伝達を阻害することで、腫瘍増殖抑制作用を発揮する

2020年8月26日、抗悪性腫瘍薬カプマチニブ塩酸塩水和物（商品名タブレクタ錠150mg、同錠200mg）が薬価収載と同時に発売された。本薬は6月29日に製造販売が承認されていた。適応は「MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、用法用量は「成人に1回400mgを1日2回投与。なお、患者の状態により適宜減量」となっている。

ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

チルドラキズマブ

イルミア皮下注100mgシリンジ
（製造販売［輸入］：サンファーマ）

https://nkbp.jp/35hUd2g

- 乾癬を治療する抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体
- 投与間隔が12週間と長く、既存のグセルクマブ（8週間隔）よりも患者の負担が少ない

2020 年9月23日、乾癬治療薬チルドラキズマブ（商品名イルミア皮下注100mgシリンジ）が発売された。本薬は6月29日に製造販売が承認され、8月26日に薬価収載されていた。適応は「既存治療で効果不十分な尋常性乾癬」、用法用量は「1回100mgを初回、4週後、以降12週間間隔で皮下投与」となっている。

インフォメーション・ガイド

Nikkei Medical Information Guideでは、読者の皆様に役立つ製品・サービスに関するさまざまな情報を集中的に掲載します。

※Nikkei Medical Information Guideに広告掲載を希望される場合は、日経BP医療メディア広告部（TEL.03-6811-8036）までお問い合わせ下さい。

今号の特集では患者の「死にたい」への対応法をまとめました。私は実母に「死にたい」と言われたことがあるようです。全く覚えておらず、亡くなった後に母の日記を読んで知りました。

母が脳出血で半身不随になったのは49歳の時。なかなか受け入れられずに苦しんでいた姿はよく覚えています。そんな中、「死にたい」とこぼしたわけです。まず父に、そして兄、最後に私に。私は「じゃあ、一緒に死ぬ?」と答えたようです。特集の取材を終え、当時（17歳）の自分の心境を振り返り、あまりにつらそうな母に「頑張れ」とは到底言えず、しかし、「死なれたら自分も死んでしまうほどつらい」と表現したかったのかな、とようやく分析できました。（小板橋）

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による外出自粛の影響で問題となっている「コロナ太り」。何を隠そう、私もその1人です。体形の変化も気になるところですが、肥満は様々な疾患の呼び水となります。中でも、ガイドラインの改訂を控え、注目を集めているのが非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease：NAFLD）。肝硬変や肝癌の原因となるNAFLDの患者数は2000万人とも言われ、肝臓専門医だけではもう診きれません。非専門の先生方がNAFLD診療に取り組む際のヒントとなるよう、日経メディカル Onlineで記事をまとめました。ぜひ、ご一読ください。（宇津木）

https://nkbp.jp/36h1DTS

政府による国内旅行の需要喚起策「Go To トラベル」に東京都が追加され、国内であればどこでも割引価格で旅行できるようになりました。普段はなかなか泊まれない宿泊施設を格安で利用できるとして、筆者の周りでも「利用したい」との声がちらほら聞かれます。一方、個人的に気がかりなのが「旅先での受診は自粛すべきかどうか」です。地方の医療機関にとって、首都圏からの受診者は“招かざる客”。その状況で、例えば切り傷や虫刺されによる皮膚の腫れといった「受診するか微妙ライン」では、やはり受診をためらってしまいそうです。では、軽い発熱では？ 急な頭痛だったら？ 腹痛は？ きちんと線引きできそうにもなく、旅行に消極的になってしまっています。（中西）

◎本誌購読のお申し込み、宛先・電話番号の変更、本誌掲載記事内容のお問い合わせは
日経BP読者サービスセンター
〒134-8729 日本郵便株式会社葛西郵便局
私書箱20号
電話0120-255-255〔平日9：00～17：00〕
ホームページ（https://ec.nikkeibp.co.jp/QA/）乱丁・落丁本のお取り換えも承ります。
◎広告掲載についてのお問い合わせは本誌広告（電話03-6811-8036）で承っております。
◎当社では、よりよい誌面作りのため、随時アンケート方式で調査を行っています。ご協力お願いいたします。
◎本誌編集面についてのご意見・ご要望は

日経BP読者サービスセンター
〒134-8750
日本郵便株式会社葛西郵便局 私書箱21号

宛てに書面でお寄せください。日経メディカル Online（https://medical.nikkeibp.co.jp/）のお問い合わせフォームもご利用ください。

日経ヘルスケア 医療・介護の経営情報

医師限定 Webサイトでの事前登録制 ▶ 受講料無料

診療所開業をお考えのドクターに

開業セミナー2020

「医院開業 成功へのヒント」

開催決定！
大阪 11/1(日)
東京 11/15(日)

地域包括ケアシステム実現に向け診療所の重要性は増す一方です。「自分の診療スキルで勝負したい」「地域医療を支えたい」、様々な思いを胸に、医院開業を目指す先生に向け、日経ヘルスケアでは「開業セミナー2020」を今年も東京と大阪で開催します。経験豊富な医業経営コンサルタントや協賛社による多彩な切り口からの講演で、開業に必要な情報を効率的に収集できる日経ヘルスケアならではの内容となっております。本セミナーにぜひご参加いただけますようお願い申し上げます。

日時・会場

11月1日(日) 10:00～16:00 開場9:30（予定）
梅田スカイビル スペース36【大阪・新梅田シティ】

11月15日(日) 10:00～16:00 開場9:30（予定）
ベルサール八重洲【東京・八重洲】

開催概要（大阪・東京共通）

主催 日経ヘルスケア
協賛 ビー・エム・エル、フクダ電子、三井ホーム
対象 開業を目指す医師の方 ※医師以外の方はお断りいたします
受講料 **無料**【昼食付】（先着順、定員になり次第締め切り）

本セミナーは、ソーシャルディスタンスの維持など、新型コロナウイルス感染防止のための対応を強化して開催してまいります。来場者の皆様には会場ではマスクの着用をお願いします。また、入場時に検温をお願いすることがございます。発熱がある場合、入場をお断りすることがございます

個別相談会

講演の協賛社、コンサルタントに個別に話ができる相談会（1組20分）を昼食時とセミナー終了時に実施いたします。各分野についてのご質問、ご相談が可能です。相談ブースではスタンプラリーも実施。集めたスタンプでQUOカードなどがもらえるお楽しみも！

日経ヘルスケア編「50のしくじり事例に学ぶ 診療所開業ガイドブック」［4,400円(税込)］を、当日セミナーにご参加された方にプレゼント！
※参加1組ごとに1冊とさせていただきます

プログラム ※本セミナーの講師、内容等は変更する場合があります。予めご了承ください。

オープニングトーク 10:00～10:10
原田 裕士氏 株式会社匠 TAKUMI 代表取締役

医院建築 10:10～10:50〈セッション①〉
患者さんに選ばれる医院設計
緑 幸寿氏
株式会社三井ホームデザイン研究所 一級建築士 チーフアーキテクト

電子カルテ 10:55～11:35〈セッション②〉
電子カルテの選定ポイント
岡本 亜希氏 株式会社ビー・エム・エル 営業企画部 営業企画課

診療圏調査 11:40～12:20〈セッション③〉
激変する医療業界 開業適地の今そして未来
大阪 横田 佳那代氏
フクダ電子株式会社 営業本部 病設営業部
東京 河村 道男氏
フクダ電子株式会社 営業本部 病設営業部

12:20～13:30
【昼食／個別相談会】

開業総論／労務管理 13:30～14:40〈セッション④〉
この時代『診療所開業への挑戦とその戦略』
原田 裕士氏 株式会社匠 TAKUMI 代表取締役

資金計画／オンライン診療 14:45～15:55〈セッション⑤〉
ウィズコロナ下の開業について
佐久間 賢一氏
株式会社MMS 代表取締役／
公益社団法人日本医業経営コンサルタント協会 副会長

16:00～17:00
【個別相談会】

セミナーの詳細、お申し込みは ▶▶▶▶ https://nkbp.jp/3iLCfZZ

※ 日経メディカル Online (https://nkbp.jp/clinic)に掲載した医療・介護経営情報から、注目記事をピックアップしました。

転職をほのめかし要求を繰り出す職員に困惑

服部　英治（社会保険労務士法人名南経営）

A診療所の院長は最近、ベテラン事務職員B子の言動に業を煮やしている。何かあるたびに、診療所の運営や院長に対する不満を口にし、早急に解消するよう求めてくる。もちろん、運営面の問題があれば改善しなければならないのだが、不満や要求の中身は改善が難しかったり、独善的な考え方によるものが多く、同僚からもB子の態度が不快であるという声が上がっている。

院長はB子に対して、「改善すべき点があれば指摘するのは大切なことだが、仕事中にいつも愚痴を言っているようでは周りも不快になる」と注意するものの、B子は「私は他にも働き口が色々あるので、無理をしてまでここで働く必要はない」などと転職をちらつかせ、一向に改める気配が見られない。

「文句を言った者勝ち」にならないように

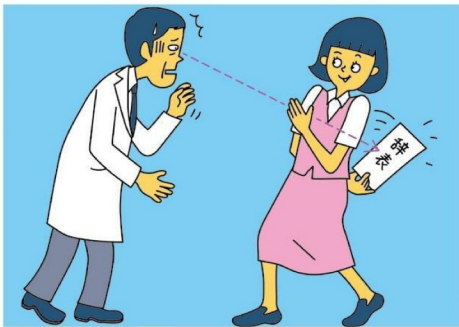
A診療所のある地域では、有資格者でなくても人材確保が困難であり、ベテランのB子に転職をされれば業務が回らなくなる可能性が高い。そのため院長はB子に対して強く注意しにくい状況になっているのだが、これに対し周囲の職員たちが不満を強めている。

「なぜもっと注意しないんですか」「要求を受け入れたら文句を言った者勝ちになってしまうじゃないですか」などと院長に直接伝えてくる職員も出てきた。このままではB子以外の職員が退職すると言い出しかねない状況であり、院長はどうしたらよいものかと困り果てている。

A診療所に限らず、職員が転職をほのめかしながら職場の不満を訴えたり、院長に要求を繰り返し、職場の風土が悪化している医療機関は少なくない。不満の中身は賃金や労働時間の問題、患者対応の在り方の問題など多岐にわたる。もちろん、正当な要求であればきちんと対処しなければならないが、改善が困難な問題だったり単なるわがままとしか思えないケースが多いのが実情だ。

背景には、人材確保難の問題がある。かつては看護師などの有資格者でこうしたケースが時々見られたが、最近は国家資格が不要な事務職員であっても、求める人材が思うように集まらない地域が多く、今回のようなことが発生しやすい。労働力人口が減り続ける中、一般企業も優秀な人材確保に東奔西走しており、気が利き仕事ができる事務系職員に関しては、企業と医療機関の間で「取り合い」のような状況になっている。

そうした中、今回のような問題に直面するケースは、実はかなり増えているのではないかと感じる。A診療所のように、当該職員だけの問題にとどまらず、他の職員が本人の態度や院長の対応に不満を訴えるなど、院長が板挟みになる例も多く、悩ましい問題となっている。

イラスト：畠中　美幸

こうした問題に対しては、当たり前のことであるが、毅然とした態度で本人に注意、指導を徹底することが基本となる。「ベテラン職員に辞められては困る」と思い、次々に出してくる要求を受け入れたり、十分に注意をしないようだと、職場の雰囲気が悪化し、何ひとつプラスに働かないのは当然だろう。

仮に本人の主張を受け入れたとしても、処遇に見合ったパフォーマンスを発揮してくれることは期待薄だろう。むしろ、「文句を言った者勝ち」がまかり通る職場風土に嫌気が差し、真面目にしっかりと仕事をしてくれる職員が次々と退職してしまい、組織がガタガタになってしまったという医療機関は実に多い。

以上を考えると、そうした職員が辞めてしまっても仕事を回していくという覚悟を持って対処していくことが必要だ。実際に辞めてしまうと、人材が補充されるまでに時間がかかり、院長も他の職員も多忙になって疲弊する可能性が高いが、精神的なストレスは大きく減るはずである。嫌な気分を感じる職場など誰も行きたいとは思わないものであり、忙しくてもやりがいを感じる職場であれば、定着率は高まるだろう。忙しさなど職場への不満があったとしても、ある程度はやむを得ないと理解してくれるはずだ。

B子の不満の背景にあったもの

ただし、退職をちらつかせて要求を繰り返す職員に注意、指導をする上では、気を付けるべきポイントがある。本人が「院長から、嫌なら辞めろという意思表示をされた」と解釈すると、「不当に解雇された」というトラブルに発展する可能性がある。「辞めたくもないのに不当解雇されたので慰謝料を請求したい」と申し立ててくるようなケースが、実際に発生している。解雇の際には30日前に通知をするか、即日解雇であれば30日分の平均賃金の支払いが必要となるが、本人が即日解雇を言い渡されたと解釈し、30日分の平均賃金の支払いを請求してくることもある。

そのため、転職をちらつかせる職員に対しては、「あなたがここを辞めて転職をしたいというのであれば、それは私が魅力のある職場をつくれなかったことに原因があるので、仕方がない」といったような伝え方で対応していくのが無難だ。そこからどうするかは、本人が決めることだが、結果的に退職願の提出に至ることも少なくない。

結局A診療所では、院長がB子に対し、言動や態度などが社会人として不適切である旨、改めて注意した。ただ院長は、単に注意をするだけでは対立関係になりかねないと考え、事務長である夫人を交えて食事をしながらゆっくりと話をする時間を何度か持った。

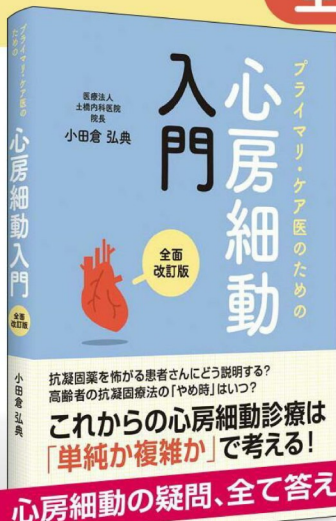
そうしたところ、プライベートで色々と問題を抱えていることでストレスが蓄積し、そのはけ口として職場で不満を訴えていたことが分かった。院長が本人の事情を受け止め、理解を示して接するようにしたところ、B子の態度が改まってきた。同僚たちとの関係も徐々に改善しつつあるという。

このコラムは、実際の事例をベースに、個人のプライバシーに配慮して一部内容を変更して掲載しています

プライマリ・ケア医のための

心房細動入門

全面改訂版

心房細動の疑問、全て答えます。

患者の半数以上が慢性化する心房細動。段階的に進行する疾患に対し、心房細動診療を「単純か複雑か」で分類して考える、新しいアプローチを提示! プライマリ・ケア医は必読です。

心理社会的アプローチも吟味すべき**複雑症例**

心不全を含めた多くのリスク因子が併存する**複合症例**

生物医学的アプローチを優先すべき**単純症例**

主な内容

◆心房細動とは/心房細動診療の新しいアプローチ

◆心房細動を見つける

◆脳梗塞を予防する抗凝固療法

抗凝固療法のリスク評価/抗凝固薬の選び方/抜歯、内視鏡、手術時の抗凝固療法/虚血性心疾患合併心房細動の抗血栓療法/心不全合併心房細動の治療/左心耳閉鎖デバイス

◆複雑症例を考える

高齢者抗凝固療法の注意点/複雑症例でのNOACの使い方/服薬アドヒアランス/出血後の抗凝固療法/抗凝固薬をいつやめるか

◆症状を緩和する治療法

急性発作時の対応/レートコントロールとリズムコントロール/カテーテルアブレーション

■症例に応じた心房細動治療の考え方

患者を診るとき、つい「どの疾患に属し、どんな治療が当てはまるのか」という疾患カテゴリーで考えがちですが、それだけではなく「どれくらい複雑なのか」を心房細動診療では考えます。

	やるべきこと	念頭に置きたいキーワード
複雑症例 (Complex Case) 心房細動+高齢、認知症、フレイル、社会的経済的問題、精神疾患、重症心不全など	● 抗凝固薬の適応をじっくり検討 ● 併存疾患の管理(特に認知症)	● 最適化、了解志向 ● ガイドラインは通用しない ● コミュニケーション/多職種/家庭医療学
複合症例 (Complicated Case) 心房細動+心不全+高血圧、糖尿病など	● 心不全の早期発見、治療	● 問題解決、成果志向 ● ガイドラインが通用する ● EBM/行動経済学/人工知能
単純症例 (Simple Case) 心房細動+高血圧 and/or 糖尿病	● 抗凝	

2020年改訂版
不整脈薬物治療ガイドライン
にも対応

小田倉 弘典 著

●定価4,000円+税 ■2020年5月25日発行
■A5判、304ページ ■ISBN 978-4-296-10634-9